

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2001年10月4日 (04.10.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/72268 A1

- (51) 国際特許分類: A61K 7/06, A61P 17/14
(21) 国際出願番号: PCT/JP01/02756
(22) 国際出願日: 2001年3月30日 (30.03.2001)
(25) 国際出願の言語: 日本語
(26) 国際公開の言語: 日本語
(30) 優先権データ: 特願2000-97542 2000年3月31日 (31.03.2000) JP
(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 東レ株式会社 (TORAY INDUSTRIES, INC.) [JP/JP]; 〒103-8666 東京都中央区日本橋室町2丁目2番1号 Tokyo (JP).
(72) 発明者: および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 熊谷洋紀 (KUMAGAI, Hiroki) [JP/JP]; 〒248-0034 神奈川県鎌倉市津西2-1-20 L302 Kanagawa (JP). 山田尚弘 (YAMADA, Naohiro) [JP/JP]; 〒248-0034 神奈川県鎌倉市津西1-26-17
(81) 指定国 (国内): AU, CA, CN, JP, KR, US.
(84) 指定国 (広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR).
添付公開書類:
— 国際調査報告書
2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: HAIR GROWTH OR HAIR FORMATION CONTROLLING AGENTS

(54) 発明の名称: 育毛あるいは発毛調節剤

(57) Abstract: Agents controlling hair growth or hair formation which have an excellent effect of controlling hair growth or hair formation while showing little side effect. These agents contain as the active ingredient a prostaglandin EP4 receptor agonist.

(57) 要約:

優れた育毛あるいは発毛調節活性を有し、副作用が少ない育毛あるいは発毛調節剤が開示されている。本発明の育毛あるいは発毛調節剤は、プロスタグランジンEP4受容体作用薬を有効成分として含有する。

BEST AVAILABLE COPY

WO 01/72268 A1

明細書

育毛あるいは発毛調節剤

技術分野

本発明は、育毛あるいは発毛を促進し又は抑制する育毛あるいは発毛調節剤に関する。

背景技術

毛髪は1本1本独自の成長サイクル（成長期、退行期、休止期、脱落）を有しているが、遺伝的および何らかの原因でその発生や成長サイクルが乱れ、毛が急速に脱落したり、逆に長く太く伸びたりする。毛髪発生の変異として無毛症や多毛症、毛髪成長の変異として脱毛症（男性型脱毛症や円形脱毛症など）などがあげられる。これらの原因として、ホルモンの影響、毛胞への血流量の低下、皮脂の分泌過剰、偏食、ストレスなど様々なことが考えられている。このため、これらの原因を軽減する方法、例えば、脱毛症に対して、男性ホルモンを阻害したり毛胞への血流量を増加したり、不要の角質や皮脂を除去する化合物を用いた薬物療法や食事療法、精神療法などが、従来の治療法として行われてきた。脱毛の真の原因が完全に解明されていないことから、いずれの治療においても、十分に治療・防止することはできなかった。また、体毛などの脱毛方法として、シェーバーや脱毛器などを用いた物理的処理、除毛クリーム、脱毛クリームなどの薬剤処理が行われてきたが、これらは肌荒れや刺激痛などを伴い、脱毛方法として十分とはいえなかった。そのため、十分な効果を示す育毛あるいは発毛調節剤の開発が長い間望まれていた。

ところで、Eタイプのプロスタグランジン（以下、PGと略す）およびその誘導体が毛髪の成長を促進するとの旨が開示されている（国際公開番号（WO）第9833497号）。しかしながら、生体内でアラキドン酸の代謝産物として生成されるEタイプのPGであるプロスタグランジンE₂（以下、PGE₂と略す）は、子宮収縮作用、胃酸分泌抑制作用、胃粘膜保護作用、消化管蠕動の刺激作用、発熱作用、下痢作用など極めて多岐にわたる生理作用を有していることから、育毛あるいは発毛を目的に用いようとした場合、これらの作用が副作用となる。

一方、近年の研究の進歩により、 PGE_2 の様々な生理作用は生体内で特異的な受容体に結合することにより発現することが明らかとなった。さらに、 PGE_2 の結合する受容体は4つの受容体サブタイプに分類することができ、 EP_1 、 EP_2 、 EP_3 、 EP_4 受容体と命名されている (Coleman, R. A. et al., *Pharmacol. Rev.*, 46, 205-229 (1994))。また、それぞれの受容体サブタイプは異なった生理作用に関与していることが分かっている。例えば、 PGE_2 の発熱作用などは EP_3 受容体に結合して引き起こされることが既に知られている (Ushikubi F., *Nature*, 395, 281-284 (1998))。 EP_4 受容体サブタイプに特異的に結合する化合物が免疫疾患、喘息、骨形成異常、神経細胞死、肝障害、腎炎、高血圧、心筋虚血、胃腸障害、ショック等の予防および治療または改善に有効である可能性はあることは知られていた (特開平 10-265454、国際公開番号 (WO) 第 985546 8号) が、育毛あるいは発毛調節作用があることは、これまで知られていなかった。

発明の開示

本発明の目的は、優れた育毛あるいは発毛調節活性を有し、副作用が少ない育毛あるいは発毛調節剤を提供することである。

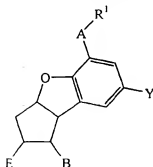
本願発明者らは、副作用が少なく優れた育毛あるいは発毛効果を示す化合物を見出すべく研究を行った結果、 EP_4 受容体に強く作用し、 PGE_2 の他のサブタイプに対して結合が弱い化合物がこの目的を達することを見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、プロスタグランジン EP_4 受容体作用薬を有効成分とする育毛あるいは発毛調節剤を提供する。また、本発明は、プロスタグランジン EP_4 受容体作用薬の育毛あるいは発毛調節剤製造のための使用を提供する。さらに、本発明は、育毛あるいは発毛に有効な量のプロスタグランジン EP_4 受容体作用薬をヒト又は動物に投与することを含む育毛あるいは発毛方法を提供する。

本発明の育毛あるいは発毛調節剤は、優れた育毛あるいは発毛調節活性を有し、副作用が少ない。

発明を実施するための最良の形態

本発明のプロスタグランジンEP4受容体作用薬は、プロスタグランジンEP4受容体に作用するものであれば特に限定されず、例えば、一般式(1)



(1)

[式中、

R¹は、

5

(i)



ここでR²は、水素、炭素数1~4の直鎖アルキル、炭素数3もしくは4の分岐アルキル、トリフルオロメチル、 $-C(=O)-R^4$ 、または $-C(=O)-O-R^4$ であり、R⁴は、炭素数1~12の直鎖アルキル、炭素数3~14の分岐アルキル、炭素数3~12のシクロアルキル、炭素数7~12のアラルキル、フェニル、または置換フェニル(ここで置換基は、少なくとも1個のフッ素、塩素、臭素、ヨウ素、トリフルオロメチル、炭素数1~4のアルキル、ニトロ、シアノ、メトキシ、フェニル、フェノキシ、p-アセトアミドベンズアミド、 $-CH=N-NH-C(=O)-NH_2$ 、 $-NH-C(=O)-Ph$ 、 $-NH-C(=O)-CH_3$ 、または $-NH-C(=O)-NH_2$ であるもの)であり、2つのR²は
10 同一でも異なってもよく、R³は水素、炭素数1~4のアルキル、炭素数1~12のアシル、炭素数7~16のアロイル、炭素数7~16のアラルキル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、1-エトキシエチル、アリル、tert-ブチル、またはtert-ブチルジメチルシリルであり、

15

(ii) $-COOR^5$

ここで R^6 は、

- (1) 水素、または薬理学的に受け入れられる陽イオン、
- (2) 炭素数1～12の直鎖アルキル、または炭素数3～14の分岐アルキル、
- (3) $-Z-R^6$

5 ここでZは原子価結合、または C_1H_{2t} で表される直鎖、または分岐アルキレンであり、tは1～6の整数を示し、 R^6 は炭素数3～12のシクロアルキル、または R^7 の1～4個で置換された炭素数3～12の置換シクロアルキルであり、 R^7 は水素、または炭素数1～5のアルキルであり、

- (4) $-(CH_2CH_2O)_nCH_3$

10 ここでnは、1～5の整数を示し、

- (5) $-Z-Ar$

ここで、Zは前記定義に同じ、Arはフェニル、 α -ナフチル、 β -ナフチル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、 α -フリル、 β -フリル、 α -チエニル、 β -チエニル、または置換フェニル（ここで置換基は、前記置換フェニルの定義における置換基に同じ）であり、

- (6) $-C_1H_{2t}COOR^8$

ここで、tは前記定義に同じ、 R^8 は水素、または炭素数1～5のアルキルであり、

- (7) $-C_1H_{2t}N(R^9)_2$

20 ここで、tは前記定義に同じ、 R^9 は水素、または炭素数1～5のアルキルであり、2つの R^9 は同一でも異なってもよく、

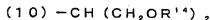
- (8) $-CH(R^{10})-C(=O)-R^{11}$

ここで R^{10} は、水素、またはベンゾイル、 R^{11} はフェニル、p-プロモフェニル、p-クロロフェニル、p-ビフェニル、p-ニトロフェニル、p-ベンズアミドフェニル、または2-ナフチルであり、

- (9) $-C_pH_{2p}-W-R^{12}$

25 ここで、pは1～5の整数を示し、Wは $-CH=CH-$ 、 $-CH=C(R^{13})-$ 、または $-C\equiv C-$ であり、 R^{13} は炭素数1～30の直鎖アルキル、炭素数

3～30の分岐アルキル、または炭素数7～30のアラルキルであり、 R^{12} は水素、炭素数1～30の直鎖アルキル、炭素数3～30の分岐アルキル、または炭素数7～30のアラルキルであり、または



- 5 ここで R^{14} は、炭素数1～30のアルキル、または炭素数1～30のアシルであり、2つの R^{14} は同一でも異なってもよく、



(iii)

- ここで R^{15} は、水素、炭素数1～4の直鎖アルキル、炭素数3もしくは4の分岐アルキル、トリフルオロメチル、 $-C(=O)-R^{17}$ 、または $-C(=O)-O-R^{17}$ であり、 R^{17} は炭素数1～12の直鎖アルキル、炭素数3～14の分岐アルキル、炭素数3～12のシクロアルキル、炭素数7～12のアラルキル、フェニル、または置換フェニル（ここで置換基は、前記置換フェニルの定義における置換基に同じ）であり、2つの R^{15} は同一でも異なってもよく、 R^{16} は水素、炭素数1～12の直鎖アルキル、炭素数3～14の分岐アルキル、フェニル、置換フェニル（ここで置換基は、前記置換フェニルの定義における置換基に同じ）、または $-C(=O)-R^{18}$ であり、 R^{18} は、炭素数1～12の直鎖アルキル、炭素数3～14の分岐アルキル、炭素数3～12のシクロアルキル、炭素数7～12のアラルキル、フェニル、または置換フェニル（ここで置換基は、前記置換フェニルの定義における置換基に同じ）を表し、

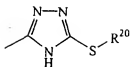
- 20 (iv) $-CH_2-R^{19}$

ここで R^{19} は、

(1)

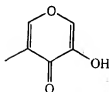


(2)



- ここで R^{20} は、水素、炭素数1～12の直鎖アルキル、炭素数3～14の分岐アルキル、フェニル、置換フェニル（ここで置換基は、前記置換フェニルの定義における置換基に同じ）、または $-C(=O)-R^{21}$ を表し、 R^{21} は、炭素数1～12の直鎖アルキル、炭素数3～14の分岐アルキル、炭素数3～12のシクロアルキル、炭素数7～12のアラルキル、フェニル、または置換フェニル（ここで置換基は、前記置換フェニルの定義における置換基に同じ）、

(3)



(4)



(5)



- ここで X は、 $-O-$ 、または $-S-$ を表し、または

(6) アジド

であり、

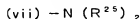
(v) $-C(R^{22})_3$ 。

- ここで R^{22} は、水素、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、または炭素数1～4のアルキルを表し、全ての R^{22} は同一でも異なってもよく、

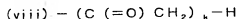
(vi)



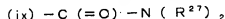
ここで R^{23} は、水素、炭素数1～4のアルキル、フェニル、置換フェニル（ここで置換基は、前記置換フェニルの定義における置換基に同じ）、 $-\text{CH}_2-\text{O}-R^{24}$ （ここで R^{24} は、炭素数1～12の直鎖アルキル、炭素数3～14の分岐アルキル、炭素数3～12のシクロアルキル、炭素数7～12のアラルキル、フェニル、または置換フェニル（ここで置換基は、前記置換フェニルの定義における置換基に同じ））、または薬理学的に受け入れられる陽イオンを表し、2つの R^{23} は同一でも異なってもよく、



ここで R^{25} は、水素、炭素数1～12の直鎖アルキル、炭素数3～14の分岐アルキル、炭素数3～12のシクロアルキル、炭素数4～13のシクロアルキルアルキル、炭素数7～12のアラルキル、 $-\text{C}(=\text{O})-R^{26}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-R^{26}$ 、 $-\text{SO}_2-R^{26}$ 、フェニル、または置換フェニル（ここで置換基は、前記置換フェニルの定義における置換基に同じ）であり、 R^{26} は炭素数1～12の直鎖アルキル、炭素数3～14の分岐アルキル、炭素数3～12のシクロアルキル、炭素数7～12のアラルキル、フェニル、または置換フェニル（ここで置換基は、前記置換フェニルの定義における置換基に同じ）であり、2つの R^{25} は同一でも異なってもよく（ただし、一方の R^{25} が $-\text{SO}_2-R^{26}$ を表す場合は、他方の R^{25} は $-\text{SO}_2-R^{26}$ ではないものとする）、



ここで k は、1または2の整数を示し、または、



ここで R^{27} は、水素、炭素数1～12のアルキル、炭素数3～12のシクロアルキル、フェニル、置換フェニル（ここで置換基は、前記置換フェニルの定義における置換基に同じ）、炭素数4～13のシクロアルキルアルキル、炭素数7～12のアラルキル、シアノ、または $-\text{SO}_2-R^{28}$ であり、 R^{28} は炭素数1～12のアルキル、炭素数3～12のシクロアルキル、フェニル、置換フェニル（

8

ここで置換基は、前記置換フェニルの定義における置換基に同じ)、炭素数4～13のシクロアルキルアルキル、または炭素数7～12のアラルキルであり、2つの R^{27} は同一でも異なってもよく(ただし、一方の R^{27} が $-SO_2-R^2$ を表す場合は、他方の R^{27} は $-SO_2-R^{28}$ ではないものとする)；

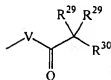
5

Yは水素、炭素数1～4のアルキル、フッ素、塩素、臭素、ホルミル、メトキシ、またはニトロであり；

Bは、

10

(i).



式中、Vは

(1) $-CH_2CH_2-$ 、

(2) $-C\equiv C-$ 、

または

15

(3) $-CH=C(R^{31})-$

ここで R^{31} は、水素、炭素数1～5のアルキル、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素であり、Qは

(1) $=O$ 、

(2)



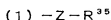
20

または

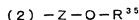
(3)



- であり、 R^{32} は水素、炭素数1～4の直鎖アルキル、炭素数3もしくは4の分岐アルキル、トリフルオロメチル、 $-C(=O)-R^{34}$ 、または $-C(=O)-O-R^{34}$ であり、 R^{34} は炭素数1～12の直鎖アルキル、炭素数3～14の分岐アルキル、炭素数3～12のシクロアルキル、炭素数7～12のアラルキル、
- 5 フェニル、または置換フェニル（ここで置換基は、前記置換フェニルの定義における置換基に同じ）、 R^{33} は水素、炭素数1～4のアルキル、炭素数1～12のアシル、炭素数7～16のアロイル、炭素数7～16のアラルキル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、1-エトキシエチル、アリル、tert-ブチル、またはtert-ブチルジメチルシリルであり、2つの R^{32} は同一
- 10 でも異なってもよく、 R^{29} は水素、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、または炭素数1～4のアルキルであり、2つの R^{29} は同一でも異なってもよく、 R^{30} は、



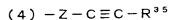
- ここで、Zは前記定義に同じ、 R^{35} は炭素数1～12の直鎖アルキル、炭素数
- 15 3～14の分岐アルキル、炭素数3～12のシクロアルキル、炭素数4～13のシクロアルキルアルキル、 R^{36} の1～4個で置換された炭素数3～12の置換シクロアルキル（ここで R^{36} は、水素、または炭素数1～5のアルキル）、 R^{36} の1～3個で置換された炭素数4～13の置換シクロアルキルアルキル（ここで、 R^{36} は前記定義に同じ）、フェニル、置換フェニル（ここで置換基は、前
- 20 記置換フェニルの定義における置換基に同じ）、 α -ナフチル、 β -ナフチル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、 α -フリル、 β -フリル、 α -チエニル、または β -チエニルであり、



ここで、Zおよび R^{35} は前記定義に同じ、

- 25 $(3) -Z-CH=C(R^{35})_2$

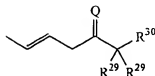
ここで、Zおよび R^{35} は前記定義に同じであり、2つの R^{35} は同一でも異なってもよく、または



10

ここで、Zおよび R^{30} は前記定義に同じであり、

(ii)



式中、Q、 R^{29} 、および R^{30} は前記定義に同じであり、2つの R^{29} は同一でも異なってもよく、または

5 (iii)



式中、V、Q、および R^{30} は前記定義に同じであり；

Eは水素、または $-OR^{33}$ を表し、 R^{33} は前記定義に同じであり；

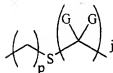
Aは、

10 (i)



ここで、mは0～5の整数を示し、Gは水素、フッ素、塩素、酸素、ヨウ素、トリフルオロメチル、炭素数1～4の直鎖アルキル、または炭素数3～6の分岐アルキルを表し、全てのGは同一でも異なってもよく、

(ii)



15 ここで、jは1～4の整数を示し、pは0もしくは1の整数を示し、Gは前記定義に同じであり、全てのGは同一でも異なってもよく、

(iii) $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 、

(iv) $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、

(v) $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$

(vi) $-\text{O}-\text{CH}_2-$

(vii) $-\text{C}\equiv\text{C}-$

または

5 (viii) $-\text{C}=\text{C}-$ (トランス)

を表す]にて表される5, 6, 7-トリノル-4, 8-インター-m-フェニレン
PGI₂誘導体または薬理学的に受け入れられるその塩等が挙げられる。

本発明における前記一般式(1)に関して以下に具体例を挙げるが、本発明はこれらに限定されるものではない。

10 R²の具体例としては、水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソプロ
ピル、イソブチル、tert-ブチル、トリフルオロメチル、アセチル、プロピ
オニル、ベンゾイル、フェニルアセチル、メトキシカルボニル、エトキシカルボ
ニル等を挙げることができ、好ましくは水素、メチル、エチル、プロピル、ブチ
ル、イソプロピル、イソブチル、tert-ブチル、トリフルオロメチルであり、
15 より好ましくは水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、トリフルオロメチル
であり、さらに好ましくは水素もしくはメチルである。

R³の具体例としては、水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソプロ
ピル、イソブチル、tert-ブチル、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブ
チロイル、ベンゾイル、フェニルアセチル、3-フェニルプロピオニル、10-
20 フェニルデカノイル、p-フェニルベンゾイル、α-ナフトイル、β-ナフトイ
ル、ベンジル、フェネチル、3-フェニルプロピル、6-フェニルヘキシル、1
0-フェニルデシル、p-メチルベンジル、p-エチルベンジル、p-プロピル
ベンジル、p-ベンチルベンジル、p-ノニルベンジル、3, 5-ジメチルベン
25 ジル、3, 5-ジエチルベンジル、3, 5-ジブチルベンジル、p-フェニルベ
ンジル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、1-エトキシエチル、
アリル、tert-ブチル、tert-ブチルジメチルシリル等を挙げること
ができ、好ましくは水素、アセチル、プロピオニル、ブチロイル、ベンゾイル、
フェニルアセチル、3-フェニルプロピオニル、10-フェニルデカノイル、p

ーフェニルベンズイル、 α -ナフトイル、 β -ナフトイル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、1-エトキシエチル、アリル、tert-ブチルジメチルシリルであり、より好ましくは水素、アセチル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、tert-ブチルジメチルシリルであり、さらに好ましくは水素である。

R⁴の具体例としては、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ドデシル、イソプロピル、イソブチル、tert-ブチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、1-メチルペンチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペンチル、1-メチルヘキシル、2-メチルヘキシル、3-メチルヘキシル、4-メチルヘキシル、5-メチルヘキシル、1-メチルヘプチル、2-メチルヘプチル、3-メチルヘプチル、4-メチルヘプチル、5-メチルヘプチル、6-メチルヘプチル、1-メチルオクチル、2-メチルオクチル、3-メチルオクチル、4-メチルオクチル、5-メチルオクチル、6-メチルオクチル、7-メチルオクチル、1-メチルノニル、2-メチルノニル、1-メチルデカニル、2-メチルデカニル、1, 1-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、1, 1-ジメチルペンチル、2, 2-ジメチルペンチル、3, 3-ジメチルペンチル、4, 4-ジメチルペンチル、1, 1-ジメチルヘキシル、2, 2-ジメチルヘキシル、3, 3-ジメチルヘキシル、4, 4-ジメチルヘキシル、5, 5-ジメチルヘキシル、1, 1-ジメチルヘプチル、2, 2-ジメチルヘプチル、3, 3-ジメチルヘプチル、4, 4-ジメチルヘプチル、5, 5-ジメチルヘプチル、6, 6-ジメチルヘプチル、1, 1-ジメチルオクチル、2, 2-ジメチルオクチル、3, 3-ジメチルオクチル、1, 1-ジメチルノニル、2, 2-ジメチルノニル、3, 3-ジメチルノニル、1, 1-ジメチルデカニル、2, 2-ジメチルデカニル、3, 3-ジメチルデカニル、1, 1, 2, 2-テトラメチルペンチル、1, 1, 3, 3-テトラメチルペンチル、1, 1, 2, 2-テトラメチルヘキシル、1, 1, 3, 3-テトラメチルヘキシル、2, 2, 3, 3-テトラメチルヘキシル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、

シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロドデシル、ベンジル、フェネチル、3-フェニルプロピル、6-フェニルヘキシル、p-メチルベンジル、p-エチルベンジル、p-プロピルベンジル、p-ベンチルベンジル、3, 5-ジメチルベンジル、3, 5-ジエチルベンジル、フェニル、p-フルオロフェニル、p-ニトロフェニル、p-メトキシフェニル等を挙げることができ、好ましくは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、フェニルであり、より好ましくはメチル、エチル、フェニルであり、さらに好ましくはメチルもしくはフェニルである。

R⁵の好ましい例としては、水素、リチウムイオン、ナトリウムイオン、カリウムイオン、マグネシウムイオン、カルシウムイオン、アミン（例えば、メチルアミン、ジメチルアミン、トリエチルアミン、エチルアミン、ジブチルアミン、トリイソプロピルアミン、N-メチルヘキシルアミン、デシルアミン、ドデシルアミン、アリルアミン、クロチルアミン、シクロベンチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、ベンジルアミン、ジベンジルアミン、 α -フェニルエチルアミン、 β -フェニルエチルアミン、エチレンジアミン、ジエチレントリアミン、1-メチルピペリジン、4-エチルモルホリン、1-イソプロピルピロリジン、2-メチルピロリジン、1, 4-ジメチルピペラジン、2-メチルピペリジン、モノ-、ジ-およびトリエタノールアミン、エチルジエタノールアミン、N-ブチルエタノールアミン、2-アミノ-1-ブタノール、2-アミノ-2-エチル-1, 3-プロパンジオール、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン、N-フェニルエタノールアミン、N-(p-ter-アミルフェニル)ジエタノールアミン、ガラクラミン、N-メチルグルタミン、N-メチルグルコサミン、エフェドリン、フェニレフリン、エピネフリン、プロカイン、リジン、アルギニン等）から誘導される陽イオン、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ベンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ドデシル等を挙げることができ、より好ましくは水素、リチウムイオン、ナトリウムイオン、カリウムイオン、マグネシウムイオン、カルシウムイオン、アミン（トリエチルアミン、エチレンジアミン、ジエチレントリアミン、モノ-、ジ-およびトリエタノールアミン）から誘導される陽イオン、

メチル、エチル、プロピル、ブチルであり、さらに好ましくは水素、ナトリウムイオン、メチルである。

5 R^6 の具体例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロドデシル、
2-メチルシクロプロピル、3-メチルシクロブチル、3-メチルシクロペンチル、4-メチルシクロヘキシル、4-メチルシクロヘプチル、5-メチルシクロオクチル、5-メチルシクロノニル等を挙げることができ、好ましくはシクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、3-メチルシクロペンチル、4-メチルシクロヘキシル、4-メチルシクロヘプチルであり、より好ましくはシクロヘキシルもしくは4-メチルシクロヘキシルであり、さらに好ましくはシクロヘキシルである。

15 R^7 の具体例としては、水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソプロピル、イソブチル、tert-ブチル等を挙げることができ、好ましくは水素、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチルであり、より好ましくは水素、メチル、エチルであり、さらに好ましくは水素、メチルである。

R^8 の具体例としては、水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソプロピル、イソブチル、tert-ブチル等を挙げることができ、好ましくは水素、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチルであり、より好ましくは水素、メチル、エチルであり、さらに好ましくは水素、メチルである。

20 R^9 の具体例としては、水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソプロピル、イソブチル、tert-ブチル等を挙げることができ、好ましくは水素、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチルであり、より好ましくは水素、メチル、エチルであり、さらに好ましくは水素、メチルである。

R^{10} は水素またはベンゾイルを表すが、水素が特に好ましい。

25 R^{11} はフェニル、p-ブロモフェニル、p-クロロフェニル、p-ビフェニル、p-ニトロフェニル、p-ベンズアミドフェニル、2-ナフチルを表すが、好ましくはフェニル、p-ブロモフェニル、p-クロロフェニル、p-ビフェニル、p-ニトロフェニルであり、より好ましくはフェニル、p-クロロフェニル

ル、*p*-ビフェニルであり、さらに好ましくはフェニルである。

R^{12} の具体例としては、水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチ
ル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ドデシル、イソプロピル、イソブチル、*t*
tert-ブチル、4-メチルペンチル、5-メチルヘキシル、6-メチルヘプチ
5 ル、7-メチルオクチル、ベンジル、フェネチル、3-フェニルプロピル、6-
フェニルヘキシル、*p*-メチルベンジル、*p*-エチルベンジル、*p*-プロピルベ
ンジル、*p*-ペンチルベンジル、3, 5-ジメチルベンジル、3, 5-ジエチル
ベンジル等を挙げることができ、好ましくは水素、メチル、エチル、プロピル、
イソプロピル、イソブチル、*tert*-ブチル、ベンジル、フェネチル、3-フ
10 エニルプロピルであり、より好ましくは水素、メチル、エチル、イソプロピル、
イソブチル、ベンジル、フェネチルであり、さらに好ましくは水素、メチル、イ
ソプロピル、ベンジルである。

R^{13} の具体例としては、水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチ
ル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ドデシル、イソプロピル、イソブチル、*t*
15 *tert*-ブチル、4-メチルペンチル、5-メチルヘキシル、6-メチルヘプチ
ル、7-メチルオクチル、ベンジル、フェネチル、3-フェニルプロピル、6-
フェニルヘキシル、*p*-メチルベンジル、*p*-エチルベンジル、*p*-プロピルベ
ンジル、*p*-ペンチルベンジル、3, 5-ジメチルベンジル、3, 5-ジエチル
ベンジル等を挙げることができ、好ましくは水素、メチル、エチル、プロピル、
20 イソプロピル、イソブチル、*tert*-ブチル、ベンジル、フェネチル、3-フ
エニルプロピルであり、より好ましくは水素、メチル、エチル、イソプロピル、
イソブチル、ベンジル、フェネチルであり、さらに好ましくは水素、メチル、イ
ソプロピル、ベンジルである。

R^{14} の具体例としては、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘ
25 キシル、オクチル、ヘキサデカニル、オクタアイコサニル、アセチル、オクタノ
イル、デカノイル、パルミトイル、アイコサノイル、ヘキサアイコサノイル等を
挙げる事ができ、好ましくはメチル、エチル、プロピル、アセチル、オクタノ
イル、デカノイルであり、より好ましくはメチル、エチル、アセチル、オクタノ

イルであり、さらに好ましくはメチルもしくはアセチルである。

R¹⁵の具体例としては、水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソプロピル、イソブチル、tert-ブチル、トリフルオロメチル、アセチル、プロピオニル、ベンゾイル、フェニルアセチル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル等を挙げることができ、好ましくは水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソプロピル、イソブチル、tert-ブチル、トリフルオロメチルであり、より好ましくは水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、トリフルオロメチルであり、さらに好ましくは水素もしくはメチルである。

R¹⁶の具体例としては、水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ドデシル、イソプロピル、イソブチル、tert-ブチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、1-メチルペンチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペンチル、1-メチルヘキシル、2-メチルヘキシル、3-メチルヘキシル、4-メチルヘキシル、5-メチルヘキシル、1-メチルヘプチル、2-メチルヘプチル、3-メチルヘプチル、4-メチルヘプチル、5-メチルヘプチル、6-メチルヘプチル、1-メチルオクチル、2-メチルオクチル、3-メチルオクチル、4-メチルオクチル、5-メチルオクチル、6-メチルオクチル、7-メチルオクチル、1-メチルノニル、2-メチルノニル、1-メチルデカニル、2-メチルデカニル、1, 1-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、1, 1-ジメチルペンチル、2, 2-ジメチルペンチル、3, 3-ジメチルペンチル、4, 4-ジメチルペンチル、1, 1-ジメチルヘキシル、2, 2-ジメチルヘキシル、3, 3-ジメチルヘキシル、4, 4-ジメチルヘキシル、5, 5-ジメチルヘキシル、1, 1-ジメチルヘプチル、2, 2-ジメチルヘプチル、3, 3-ジメチルヘプチル、4, 4-ジメチルヘプチル、5, 5-ジメチルヘプチル、6, 6-ジメチルヘプチル、1, 1-ジメチルオクチル、2, 2-ジメチルオクチル、3, 3-ジメチルオクチル、1, 1-ジメチルノニル、2, 2-ジメチルノニル、3, 3-ジメチルノニル、1, 1-ジメチルデカニル、2, 2-ジメチルデカニル、3, 3-ジメチルデカニル、1, 1, 2, 2-テトラメ

テルペンチル、1, 1, 3, 3-テトラメチルペンチル、1, 1, 2, 2-テトラメチルヘキシル、1, 1, 3, 3-テトラメチルヘキシル、2, 2, 3, 3-テトラメチルヘキシル、フェニル、p-フルオロフェニル、p-ニトロフェニル、p-メトキシフェニル、アセチル、プロピオニル等を挙げることができ、好ましくは水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、フェニル、アセチル、プロピオニルであり、より好ましくは水素、メチル、エチル、プロピル、フェニル、アセチルであり、さらに好ましくは水素、メチル、フェニル、アセチルである。

R¹⁷の具体例としては、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ドデシル、イソプロピル、イソブチル、tert-ブチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、1-メチルペンチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペンチル、1-メチルヘキシル、2-メチルヘキシル、3-メチルヘキシル、4-メチルヘキシル、5-メチルヘキシル、1-メチルヘプチル、2-メチルヘプチル、3-メチルヘプチル、4-メチルヘプチル、5-メチルヘプチル、6-メチルヘプチル、1-メチルオクチル、2-メチルオクチル、3-メチルオクチル、4-メチルオクチル、5-メチルオクチル、6-メチルオクチル、7-メチルオクチル、1-メチルノニル、2-メチルノニル、1-メチルデカニル、2-メチルデカニル、1, 1-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、1, 1-ジメチルペンチル、2, 2-ジメチルペンチル、3, 3-ジメチルペンチル、4, 4-ジメチルペンチル、1, 1-ジメチルヘキシル、2, 2-ジメチルヘキシル、3, 3-ジメチルヘキシル、4, 4-ジメチルヘキシル、5, 5-ジメチルヘキシル、1, 1-ジメチルヘプチル、2, 2-ジメチルヘプチル、3, 3-ジメチルヘプチル、4, 4-ジメチルヘプチル、5, 5-ジメチルヘプチル、6, 6-ジメチルヘプチル、1, 1-ジメチルオクチル、2, 2-ジメチルオクチル、3, 3-ジメチルオクチル、1, 1-ジメチルノニル、2, 2-ジメチルノニル、3, 3-ジメチルノニル、1, 1-ジメチルデカニル、2, 2-ジメチルデカニル、3, 3-ジメチルデカニル、1, 1, 2, 2-テトラメチルペンチル、1, 1, 3, 3-テトラメチルペンチル、1, 1, 2, 2-テトラメ

チルヘキシル、1, 1, 3, 3-テトラメチルヘキシル、2, 2, 3, 3-テトラメチルヘキシル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロドデシル、ベンジル、フェニル、3-フェニルプロピル、6-フェニルヘキシル、p-メチルベンジル、p-エチルベンジル、p-プロピルベンジル、p-ペンチルベンジル、3, 5-ジメチルベンジル、3, 5-ジエチルベンジル、フェニル、p-フルオロフェニル、p-ニトロフェニル、p-メトキシフェニル等を挙げることができ、好ましくは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、フェニルであり、より好ましくはメチル、エチル、フェニルであり、さらに好ましくはメチルもしくはフェニルである。

R¹⁸の具体例としては、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ドデシル、イソプロピル、イソブチル、tert-ブチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、1-メチルペンチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペンチル、1-メチルヘキシル、2-メチルヘキシル、3-メチルヘキシル、4-メチルヘキシル、5-メチルヘキシル、1-メチルヘプチル、2-メチルヘプチル、3-メチルヘプチル、4-メチルヘプチル、5-メチルヘプチル、6-メチルヘプチル、1-メチルオクチル、2-メチルオクチル、3-メチルオクチル、4-メチルオクチル、5-メチルオクチル、6-メチルオクチル、7-メチルオクチル、1-メチルノニル、2-メチルノニル、1-メチルデカニル、2-メチルデカニル、1, 1-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、1, 1-ジメチルペンチル、2, 2-ジメチルペンチル、3, 3-ジメチルペンチル、4, 4-ジメチルペンチル、1, 1-ジメチルヘキシル、2, 2-ジメチルヘキシル、3, 3-ジメチルヘキシル、4, 4-ジメチルヘキシル、5, 5-ジメチルヘキシル、1, 1-ジメチルヘプチル、2, 2-ジメチルヘプチル、3, 3-ジメチルヘプチル、4, 4-ジメチルヘプチル、5, 5-ジメチルヘプチル、6, 6-ジメチルヘプチル、1, 1-ジメチルオクチル、2, 2-ジメチルオクチル、3, 3-ジメチルオクチル、1, 1-ジメチルノニル、2, 2-ジ

メチルノニル、3, 3-ジメチルノニル、1, 1-ジメチルデカニル、2, 2-ジメチルデカニル、3, 3-ジメチルデカニル、1, 1, 2, 2-テトラメチルベンチル、1, 1, 3, 3-テトラメチルベンチル、1, 1, 2, 2-テトラメチルヘキシル、1, 1, 3, 3-テトラメチルヘキシル、2, 2, 3, 3-テトラメチルヘキシル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロドデシル、ベンジル、フェネチル、3-フェニルプロピル、6-フェニルヘキシル、p-メチルベンジル、p-エチルベンジル、p-プロピルベンジル、p-ペンチルベンジル、3, 5-ジメチルベンジル、3, 5-ジエチルベンジル、フェニル、p-フルオロフェニル、p-ニトロフェニル、p-メトキシフェニル等を挙げることができ、好ましくは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、フェニルであり、より好ましくはメチル、エチル、フェニルであり、さらに好ましくはメチルもしくはフェニルである。

R²⁰の具体例としては、水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ベンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ドデシル、イソプロピル、イソブチル、tert-ブチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、1-メチルペンチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペンチル、1-メチルヘキシル、2-メチルヘキシル、3-メチルヘキシル、4-メチルヘキシル、5-メチルヘキシル、1-メチルヘプチル、2-メチルヘプチル、3-メチルヘプチル、4-メチルヘプチル、5-メチルヘプチル、6-メチルヘプチル、1-メチルオクチル、2-メチルオクチル、3-メチルオクチル、4-メチルオクチル、5-メチルオクチル、6-メチルオクチル、7-メチルオクチル、1-メチルノニル、2-メチルノニル、1-メチルデカニル、2-メチルデカニル、1, 1-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、1, 1-ジメチルペンチル、2, 2-ジメチルペンチル、3, 3-ジメチルペンチル、4, 4-ジメチルペンチル、1, 1-ジメチルヘキシル、2, 2-ジメチルヘキシル、3, 3-ジメチルヘキシル、4, 4-ジメチルヘキシル、5, 5-ジメチルヘキシル、1, 1-ジメチルヘプチル、2, 2-ジメチルヘプ

20

チル、3、3-ジメチルヘブチル、4、4-ジメチルヘブチル、5、5-ジメチル
 ルヘブチル、6、6-ジメチルヘブチル、1、1-ジメチルオクチル、2、2-
 ジメチルオクチル、3、3-ジメチルオクチル、1、1-ジメチルノニル、2、
 2-ジメチルノニル、3、3-ジメチルノニル、1、1-ジメチルデカニル、2、
 2-ジメチルデカニル、3、3-ジメチルデカニル、1、1、2、2-テトラメ
 5 チルペンチル、1、1、3、3-テトラメチルペンチル、1、1、2、2-テト
 ラメチルヘキシル、1、1、3、3-テトラメチルヘキシル、2、2、3、3-
 テトラメチルヘキシル、フェニル、p-フルオロフェニル、p-ニトロフェニル、
 p-メトキシフェニル、アセチル、プロピオニル等を挙げることができ、好まし
 10 くは水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、フェニル、アセチル、プロピ
 オニルであり、より好ましくは水素、メチル、エチル、プロピル、フェニル、
 アセチルであり、さらに好ましくは水素、メチル、フェニル、アセチルである。

R^{21} の具体例としては、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘ
 キシル、ヘブチル、オクチル、ドデシル、イソプロピル、イソブチル、tert
 15 -ブチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、1-メチ
 ルペンチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペンチル、
 1-メチルヘキシル、2-メチルヘキシル、3-メチルヘキシル、4-メチルヘ
 キシル、5-メチルヘキシル、1-メチルヘブチル、2-メチルヘブチル、3-
 メチルヘブチル、4-メチルヘブチル、5-メチルヘブチル、6-メチルヘブ
 20 チル、1-メチルオクチル、2-メチルオクチル、3-メチルオクチル、4-メ
 チルオクチル、5-メチルオクチル、6-メチルオクチル、7-メチルオクチル、
 1-メチルノニル、2-メチルノニル、1-メチルデカニル、2-メチルデカニ
 ル、1、1-ジメチルブチル、2、2-ジメチルブチル、3、3-ジメチルブチ
 ル、1、1-ジメチルペンチル、2、2-ジメチルペンチル、3、3-ジメチル
 25 ペンチル、4、4-ジメチルペンチル、1、1-ジメチルヘキシル、2、2-ジ
 メチルヘキシル、3、3-ジメチルヘキシル、4、4-ジメチルヘキシル、5、
 5-ジメチルヘキシル、1、1-ジメチルヘブチル、2、2-ジメチルヘブチル、
 3、3-ジメチルヘブチル、4、4-ジメチルヘブチル、5、5-ジメチルヘブ

チル、6、6-ジメチルヘプチル、1、1-ジメチルオクチル、2、2-ジメチルオクチル、3、3-ジメチルオクチル、1、1-ジメチルノニル、2、2-ジメチルノニル、3、3-ジメチルノニル、1、1-ジメチルデカニル、2、2-ジメチルデカニル、3、3-ジメチルデカニル、1、1、2、2-テトラメチル
5 ベンチル、1、1、3、3-テトラメチルベンチル、1、1、2、2-テトラメチルヘキシル、1、1、3、3-テトラメチルヘキシル、2、2、3、3-テトラメチルヘキシル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロドデシル、ベンジル、フェネチル、3-フェニルプロピル、6-フェニルヘキシル、p-メチルベンジル、p-エチルベンジル、p-プロピルベンジル、p-ベンチルベンジル、
10 3、5-ジメチルベンジル、3、5-ジエチルベンジル、フェニル、p-フルオロフェニル、p-ニトロフェニル、p-メトキシフェニル等を挙げることができ、好ましくは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、フェニルであり、より好ましくはメチル、エチル、フェニルであり、さらに好ましくはメチルもしくはフェニルである。

R²²の具体例としては、水素、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソプロピル、イソブチル、tert-ブチル等を挙げることができ、好ましくは水素、フッ素、シアノ、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソプロピル、イソブチル、tert-ブチルであり、より好
20 ましくは水素、フッ素、メチル、エチル、イソプロピルであり、さらに好ましくは水素、フッ素、メチルである。

R²³の具体例としては、水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソプロピル、イソブチル、tert-ブチル、フェニル、p-フルオロフェニル、p-ニトロフェニル、p-メトキシフェニル、メトキシメチル、エトキシメチル、
25 リチウムイオン、ナトリウムイオン、カリウムイオン、マグネシウムイオン、カルシウムイオン、アミン（例えば、メチルアミン、ジメチルアミン、トリエチルアミン、エチルアミン、ジブチルアミン、トリイソプロピルアミン、N-メチルヘキシルアミン、デシルアミン、ドデシルアミン、アリルアミン、クロチルアミ

- ン、シクロベンチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、ベンジルアミン、ジベン
 ジルアミン、 α -フェニルエチルアミン、 β -フェニルエチルアミン、エチレン
 ジアミン、ジエチレントリアミン、1-メチルピペリジン、4-エチルモルホリ
 ン、1-イソプロピルピロリジン、2-メチルピロリジン、1, 4-ジメチルピ
 5 ペラジン、2-メチルピペリジン、モノ-、ジ-およびトリエタノールアミン、
 エチルジエタノールアミン、N-ブチルエタノールアミン、2-アミノ-1-ブ
 タノール、2-アミノ-2-エチル-1, 3-プロパンジオール、トリス(ヒド
 ロキシメチル)アミノメタン、N-フェニルエタノールアミン、N-(p-
 10 *tert*-アミルフェニル)ジエタノールアミン、ガラクラミン、N-メチルグル
 タミン、N-メチルグルコサミン、エフェドリン、フェニレフリン、エビネフリ
 ン、プロカイン、リジン、アルギニン等)から誘導される陽イオン等を挙げるこ
 とができ、好ましくは水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソプロピル、
 イソブチル、*tert*-ブチル、リチウムイオン、ナトリウムイオン、カリウム
 イオン、マグネシウムイオン、カルシウムイオン、アミン(トリエチルアミン、
 15 エチレンジアミン、ジエチレントリアミン、モノ-、ジ-およびトリエタノール
 アミン)から誘導される陽イオンであり、より好ましくは水素、メチル、イソプ
 ロピル、リチウムイオン、ナトリウムイオン、カリウムイオン、マグネシウムイ
 オン、カルシウムイオンであり、さらに好ましくは水素、メチル、ナトリウムイ
 オンである。
- 20 R^{2*} の具体例としては、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ベンチル、ヘ
 キシル、ヘプチル、オクチル、ドデシル、イソプロピル、イソブチル、*tert*-
 ーブチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、1-メチ
 ルベンチル、2-メチルベンチル、3-メチルベンチル、4-メチルベンチル、
 1-メチルヘキシル、2-メチルヘキシル、3-メチルヘキシル、4-メチルヘ
 25 キシル、5-メチルヘキシル、1-メチルヘプチル、2-メチルヘプチル、3-
 メチルヘプチル、4-メチルヘプチル、5-メチルヘプチル、6-メチルヘプチ
 ル、1-メチルオクチル、2-メチルオクチル、3-メチルオクチル、4-メチ
 ルオクチル、5-メチルオクチル、6-メチルオクチル、7-メチルオクチル、

1-メチルノニル、2-メチルノニル、1-メチルデカニル、2-メチルデカニル、1, 1-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、1, 1-ジメチルペンチル、2, 2-ジメチルペンチル、3, 3-ジメチルペンチル、4, 4-ジメチルペンチル、1, 1-ジメチルヘキシル、2, 2-ジメチルヘキシル、3, 3-ジメチルヘキシル、4, 4-ジメチルヘキシル、5, 5-ジメチルヘキシル、1, 1-ジメチルヘプチル、2, 2-ジメチルヘプチル、3, 3-ジメチルヘプチル、4, 4-ジメチルヘプチル、5, 5-ジメチルヘプチル、6, 6-ジメチルヘプチル、1, 1-ジメチルオクチル、2, 2-ジメチルオクチル、3, 3-ジメチルオクチル、1, 1-ジメチルノニル、2, 2-ジメチルノニル、3, 3-ジメチルノニル、1, 1-ジメチルデカニル、2, 2-ジメチルデカニル、3, 3-ジメチルデカニル、1, 1, 2, 2-テトラメチルペンチル、1, 1, 3, 3-テトラメチルペンチル、1, 1, 2, 2-テトラメチルヘキシル、1, 1, 3, 3-テトラメチルヘキシル、2, 2, 3, 3-テトラメチルヘキシル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロドデシル、ベンジル、フェニル、3-フェニルプロピル、6-フェニルヘキシル、p-メチルベンジル、p-エチルベンジル、p-プロピルベンジル、p-ペンチルベンジル、3, 5-ジメチルベンジル、3, 5-ジエチルベンジル、フェニル、p-フルオロフェニル、p-ニトロフェニル、p-メトキシフェニル等を挙げることができ、好ましくは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、フェニルであり、より好ましくはメチル、エチル、フェニルであり、さらに好ましくはメチルもしくはフェニルである。

R²⁵の具体例としては、水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ドデシル、イソプロピル、イソブチル、tert-ブチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、1-メチルペンチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペンチル、1-メチルヘキシル、2-メチルヘキシル、3-メチルヘキシル、4-メチルヘキシル、5-メチルヘキシル、1-メチルヘプチル、2-メチルヘプチル、

- 3-メチルヘブチル、4-メチルヘブチル、5-メチルヘブチル、6-メチルヘブチル、1-メチルオクチル、2-メチルオクチル、3-メチルオクチル、4-メチルオクチル、5-メチルオクチル、6-メチルオクチル、7-メチルオクチル、1-メチルノニル、2-メチルノニル、1-メチルデカニル、2-メチルデ
- 5 カニル、1、1-ジメチルブチル、2、2-ジメチルブチル、3、3-ジメチルブチル、1、1-ジメチルペンチル、2、2-ジメチルペンチル、3、3-ジメチルペンチル、4、4-ジメチルペンチル、1、1-ジメチルヘキシル、2、2-ジメチルヘキシル、3、3-ジメチルヘキシル、4、4-ジメチルヘキシル、5、5-ジメチルヘキシル、1、1-ジメチルヘブチル、2、2-ジメチルヘブ
- 10 チル、3、3-ジメチルヘブチル、4、4-ジメチルヘブチル、5、5-ジメチルヘブチル、6、6-ジメチルヘブチル、1、1-ジメチルオクチル、2、2-ジメチルオクチル、3、3-ジメチルオクチル、1、1-ジメチルノニル、2、2-ジメチルノニル、3、3-ジメチルノニル、1、1-ジメチルデカニル、2、2-ジメチルデカニル、3、3-ジメチルデカニル、1、1、2、2-テトラメ
- 15 チルペンチル、1、1、3、3-テトラメチルペンチル、1、1、2、2-テトラメチルヘキシル、1、1、3、3-テトラメチルヘキシル、2、2、3、3-テトラメチルヘキシル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘブチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシル、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘ
- 20 キシルメチル、シクロヘブチルメチル、シクロデシルメチル、2-シクロプロピルエチル、2-シクロブチルエチル、2-シクロペンチルエチル、2-シクロヘキシルエチル、2-シクロヘブチルエチル、3-シクロプロピルプロピル、3-シクロブチルプロピル、3-シクロペンチルプロピル、3-シクロペンチルプロピル、3-シクロヘキシルプロピル、3-シクロヘブチルプロピル、6-シクロプロピルヘキシル、6-シクロブチルヘキシル、6-シクロペンチルヘキシル、6-シクロヘキシルヘキシル、6-シクロヘブチルヘキシル、ベンジル、フェネチル、3-フェニルプロピル、6-フェニルヘキシル、p-メチルベンジル、p-エチルベンジル、p-プロピルベンジル、p-ペンチルベンジル、3、5-ジ

メチルベンジル、3, 5-ジエチルベンジル、アセチル、プロピオニル、ベンゾ
 イル、フェニルアセチル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、メチルス
 ルホニル、エチルスルホニル、フェニルスルホニル、フェニル、p-フルオロフ
 エニル、p-ニトロフェニル、p-メトキシフェニル等を挙げることができ、好
 ましくは水素、p-メチルベンジル、p-エチルベンジル、p-プロピルベンジ
 5 ル、p-ベンチルベンジル、3, 5-ジメチルベンジル、3, 5-ジエチルベン
 ジル、アセチル、プロピオニル、ベンゾイル、フェニルアセチル、メトキシカル
 ボニル、エトキシカルボニル、メチルスルホニル、エチルスルホニル、フェニル
 スルホニル、フェニル、p-フルオロフェニル、p-ニトロフェニル、p-メト
 10 キシフェニルであり、より好ましくは水素、アセチル、プロピオニル、ベンゾ
 イル、フェニルアセチル、メチルスルホニル、エチルスルホニル、フェニルス
 ルホニルであり、さらに好ましくは水素、アセチル、ベンゾイル、メチルスルホ
 ニル、フェニルスルホニルである。

R²⁶の具体例としては、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘ
 15 キシル、ヘプチル、オクチル、ドデシル、イソプロピル、イソブチル、tert
 -ブチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、1-メチ
 ルペンチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペンチル、
 1-メチルヘキシル、2-メチルヘキシル、3-メチルヘキシル、4-メチルヘ
 キシル、5-メチルヘキシル、1-メチルヘプチル、2-メチルヘプチル、3-
 20 メチルヘプチル、4-メチルヘプチル、5-メチルヘプチル、6-メチルヘプ
 チル、1-メチルオクチル、2-メチルオクチル、3-メチルオクチル、4-メチ
 ルオクチル、5-メチルオクチル、6-メチルオクチル、7-メチルオクチル、
 1-メチルノニル、2-メチルノニル、1-メチルデカニル、2-メチルデカニ
 ル、1, 1-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチ
 25 ル、1, 1-ジメチルペンチル、2, 2-ジメチルペンチル、3, 3-ジメチル
 ペンチル、4, 4-ジメチルペンチル、1, 1-ジメチルヘキシル、2, 2-ジ
 メチルヘキシル、3, 3-ジメチルヘキシル、4, 4-ジメチルヘキシル、5,
 5-ジメチルヘキシル、1, 1-ジメチルヘプチル、2, 2-ジメチルヘプチル、

3, 3-ジメチルヘプチル、4, 4-ジメチルヘプチル、5, 5-ジメチルヘ
 プチル、6, 6-ジメチルヘプチル、1, 1-ジメチルオクチル、2, 2-ジメチ
 ルオクチル、3, 3-ジメチルオクチル、1, 1-ジメチルノニル、2, 2-ジ
 メチルノニル、3, 3-ジメチルノニル、1, 1-ジメチルデカニル、2, 2-
 ジメチルデカニル、3, 3-ジメチルデカニル、1, 1, 2, 2-テトラメチル
 ペンチル、1, 1, 3, 3-テトラメチルペンチル、1, 1, 2, 2-テトラメ
 チルヘキシル、1, 1, 3, 3-テトラメチルヘキシル、2, 2, 3, 3-テト
 ラメチルヘキシル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘ
 キシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロドデシル、ペ
 ンシル、フェネチル、3-フェニルプロピル、6-フェニルヘキシル、p-メチ
 ルベンジル、p-エチルベンジル、p-プロピルベンジル、p-ペンチルベンジ
 ル、3, 5-ジメチルベンジル、3, 5-ジエチルベンジル、フェニル、p-フ
 ルオロフェニル、p-ニトロフェニル、p-メトキシフェニル等を挙げることが
 でき、好ましくは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、フェニルであり、より
 好ましくはメチル、エチル、フェニルであり、さらに好ましくはメチルもしくは
 フェニルである。

R²⁷の具体例としては、水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチ
 ル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ドデシル、シクロプロピル、シクロブチル、
 シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノ
 ニル、シクロドデシル、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペ
 ンチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘプチルメチル、シクロドデシル
 メチル、2-シクロプロピルエチル、2-シクロブチルエチル、2-シクロペン
 チルエチル、2-シクロヘキシルエチル、2-シクロヘプチルエチル、3-シク
 ロプロピルプロピル、3-シクロブチルプロピル、3-シクロペンチルプロピル、
 3-シクロペンチルプロピル、3-シクロヘキシルプロピル、3-シクロヘプチ
 ルプロピル、6-シクロプロピルヘキシル、6-シクロブチルヘキシル、6-シ
 クロペンチルヘキシル、6-シクロヘキシルヘキシル、6-シクロヘプチルヘキ
 シル、ベンジル、フェネチル、3-フェニルプロピル、6-フェニルヘキシル、

p-メチルベンジル、p-エチルベンジル、p-プロピルベンジル、p-ペンチ
 ルベンジル、3, 5-ジメチルベンジル、3, 5-ジエチルベンジル、シアノ、
 メチルスルホニル、エチルスルホニル、フェニルスルホニル、フェニル、p-フ
 ルオロフェニル、p-ニトロフェニル、p-メトキシフェニル等を挙げることが
 5 でき、好ましくは水素、p-メチルベンジル、p-エチルベンジル、p-プロピ
 ルベンジル、p-ペンチルベンジル、3, 5-ジメチルベンジル、3, 5-ジエ
 チルベンジル、シアノ、メチルスルホニル、エチルスルホニル、フェニルスル
 ホニル、フェニル、p-フルオロフェニル、p-ニトロフェニル、p-メトキシフ
 10 エニルであり、より好ましくは水素、シアノ、メチルスルホニル、エチルスル
 ホニル、フェニルスルホニルであり、さらに好ましくは水素、シアノ、メチルスル
 ホニル、フェニルスルホニルである。

R²⁸の具体例としては、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘ
 キシル、ヘプチル、オクチル、ドデシル、イソプロピル、イソブチル、tert
 ーブチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、1-メチ
 15 ルペンチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペンチル、
 1-メチルヘキシル、2-メチルヘキシル、3-メチルヘキシル、4-メチルヘ
 キシル、5-メチルヘキシル、1-メチルヘプチル、2-メチルヘプチル、3-
 メチルヘプチル、4-メチルヘプチル、5-メチルヘプチル、6-メチルヘプチ
 ル、1-メチルオクチル、2-メチルオクチル、3-メチルオクチル、4-メチ
 20 ルオクチル、5-メチルオクチル、6-メチルオクチル、7-メチルオクチル、
 1-メチルノニル、2-メチルノニル、1-メチルデカニル、2-メチルデカニ
 ル、1, 1-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチ
 ル、1, 1-ジメチルペンチル、2, 2-ジメチルペンチル、3, 3-ジメチル
 25 ペンチル、4, 4-ジメチルペンチル、1, 1-ジメチルヘキシル、2, 2-ジ
 メチルヘキシル、3, 3-ジメチルヘキシル、4, 4-ジメチルヘキシル、5,
 5-ジメチルヘキシル、1, 1-ジメチルヘプチル、2, 2-ジメチルヘプチル、
 3, 3-ジメチルヘプチル、4, 4-ジメチルヘプチル、5, 5-ジメチルヘプ
 チル、6, 6-ジメチルヘプチル、1, 1-ジメチルオクチル、2, 2-ジメチ

ルオクチル、3、3-ジメチルオクチル、1、1-ジメチルノニル、2、2-ジメチルノニル、3、3-ジメチルノニル、1、1-ジメチルデカニル、2、2-ジメチルデカニル、3、3-ジメチルデカニル、1、1、2、2-テトラメチルベンチル、1、1、3、3-テトラメチルベンチル、1、1、2、2-テトラメチルヘキシル、1、1、3、3-テトラメチルヘキシル、2、2、3、3-テトラメチルヘキシル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロドデシル、ベンジル、フェネチル、3-フェニルプロピル、6-フェニルヘキシル、p-メチルベンジル、p-エチルベンジル、p-プロピルベンジル、p-ベンチルベンジル、3、5-ジメチルベンジル、3、5-ジエチルベンジル、フェニル、p-フルオロフェニル、p-ニトロフェニル、p-メトキシフェニル等を挙げることができ、好ましくは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、フェニルであり、より好ましくはメチル、エチル、フェニルであり、さらに好ましくはメチルもしくはフェニルである。

15 R²⁹の具体例としては、水素、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソプロピル、イソブチル、tert-ブチル等を挙げることができ、好ましくは水素、フッ素、シアノ、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソプロピル、イソブチル、tert-ブチルであり、より好ましくは水素、フッ素、メチル、エチル、イソプロピルであり、さらに好ましくは水素、フッ素、メチルである。

20 R³¹の具体例としては、水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソプロピル、イソブチル、tert-ブチル、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等を挙げることができ、好ましくは水素、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル、フッ素であり、より好ましくは水素、メチル、エチルであり、さらに好ましくは水素、メチルである。

25 R³²の具体例としては、水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソプロピル、イソブチル、tert-ブチル、トリフルオロメチル、アセチル、プロピオニル、ベンゾイル、フェニルアセチル、メトキシカルボニル、エトキシカル

ボニル等を挙げることができ、好ましくは水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソプロピル、イソブチル、tert-ブチル、トリフルオロメチルであり、より好ましくは水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、トリフルオロメチルであり、さらに好ましくは水素もしくはメチルである。

- 5 R^{3a}の具体例としては、水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソプロピル、イソブチル、tert-ブチル、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチロイル、ベンゾイル、フェニルアセチル、3-フェニルプロピオニル、10 1-フェニルデカノイル、p-フェニルベンゾイル、 α -ナフトイル、 β -ナフトイル、ベンジル、フェネチル、3-フェニルプロピル、6-フェニルヘキシル、10 10-フェニルデシル、p-メチルベンジル、p-エチルベンジル、p-プロピルベンジル、p-ベンチルベンジル、p-ノニルベンジル、3, 5-ジメチルベンジル、3, 5-ジエチルベンジル、3, 5-ジブチルベンジル、p-フェニルベンジル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、1-エトキシエチル、アリル、tert-ブチル、tert-ブチルジメチルシリル等を挙げること
15 ができ、好ましくは水素、アセチル、プロピオニル、ブチロイル、ベンゾイル、フェニルアセチル、3-フェニルプロピオニル、10-フェニルデカノイル、p-フェニルベンゾイル、 α -ナフトイル、 β -ナフトイル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、1-エトキシエチル、アリル、tert-ブチルジメチルシリルであり、より好ましくは水素、アセチル、テトラヒドロピラニル、
20 テトラヒドロフラニル、tert-ブチルジメチルシリルであり、さらに好ましくは水素である。

- R^{3a}の具体例としては、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ドデシル、イソプロピル、イソブチル、tert-ブチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、1-メチル
25 ルベンチル、2-メチルベンチル、3-メチルベンチル、4-メチルベンチル、1-メチルヘキシル、2-メチルヘキシル、3-メチルヘキシル、4-メチルヘキシル、5-メチルヘキシル、1-メチルヘプチル、2-メチルヘプチル、3-メチルヘプチル、4-メチルヘプチル、5-メチルヘプチル、6-メチルヘプチ

ル、1-メチルオクチル、2-メチルオクチル、3-メチルオクチル、4-メチルオクチル、5-メチルオクチル、6-メチルオクチル、7-メチルオクチル、1-メチルノニル、2-メチルノニル、1-メチルデカニル、2-メチルデカニル、1, 1-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、1, 1-ジメチルペンチル、2, 2-ジメチルペンチル、3, 3-ジメチルペンチル、4, 4-ジメチルペンチル、1, 1-ジメチルヘキシル、2, 2-ジメチルヘキシル、3, 3-ジメチルヘキシル、4, 4-ジメチルヘキシル、5, 5-ジメチルヘキシル、1, 1-ジメチルヘプチル、2, 2-ジメチルヘプチル、3, 3-ジメチルヘプチル、4, 4-ジメチルヘプチル、5, 5-ジメチルヘプチル、6, 6-ジメチルヘプチル、1, 1-ジメチルオクチル、2, 2-ジメチルオクチル、3, 3-ジメチルオクチル、1, 1-ジメチルノニル、2, 2-ジメチルノニル、3, 3-ジメチルノニル、1, 1-ジメチルデカニル、2, 2-ジメチルデカニル、3, 3-ジメチルデカニル、1, 1, 2, 2-テトラメチルペンチル、1, 1, 3, 3-テトラメチルペンチル、1, 1, 2, 2-テトラメチルヘキシル、1, 1, 3, 3-テトラメチルヘキシル、2, 2, 3, 3-テトラメチルヘキシル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロドデシル、ベンジル、フェニル、3-フェニルプロピル、6-フェニルヘキシル、p-メチルベンジル、p-エチルベンジル、p-プロピルベンジル、p-ペンチルベンジル、3, 5-ジメチルベンジル、3, 5-ジエチルベンジル、フェニル、p-フルオロフェニル、p-ニトロフェニル、p-メトキシフェニル等を挙げることができ、好ましくは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、フェニルであり、より好ましくはメチル、エチル、フェニルであり、さらに好ましくはメチルもしくはフェニルである。

R³⁵の具体例としては、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ドデシル、イソプロピル、イソブチル、tert-ブチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、1-メチルペンチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペンチル、

- 1-メチルヘキシル、2-メチルヘキシル、3-メチルヘキシル、4-メチルヘキシル、5-メチルヘキシル、1-メチルヘプチル、2-メチルヘプチル、3-メチルヘプチル、4-メチルヘプチル、5-メチルヘプチル、6-メチルヘプチル、1-メチルオクチル、2-メチルオクチル、3-メチルオクチル、4-メチルオクチル、5-メチルオクチル、6-メチルオクチル、7-メチルオクチル、1-メチルノニル、2-メチルノニル、1-メチルデカニル、2-メチルデカニル、1、1-ジメチルブチル、2、2-ジメチルブチル、3、3-ジメチルブチル、1、1-ジメチルペンチル、2、2-ジメチルペンチル、3、3-ジメチルペンチル、4、4-ジメチルペンチル、1、1-ジメチルヘキシル、2、2-ジメチルヘキシル、3、3-ジメチルヘキシル、4、4-ジメチルヘキシル、5、5-ジメチルヘキシル、1、1-ジメチルヘプチル、2、2-ジメチルヘプチル、3、3-ジメチルヘプチル、4、4-ジメチルヘプチル、5、5-ジメチルヘプチル、6、6-ジメチルヘプチル、1、1-ジメチルオクチル、2、2-ジメチルオクチル、3、3-ジメチルオクチル、1、1-ジメチルノニル、2、2-ジメチルノニル、3、3-ジメチルノニル、1、1-ジメチルデカニル、2、2-ジメチルデカニル、3、3-ジメチルデカニル、1、1、2、2-テトラメチルペンチル、1、1、3、3-テトラメチルペンチル、1、1、2、2-テトラメチルヘキシル、1、1、3、3-テトラメチルヘキシル、2、2、3、3-テトラメチルヘキシル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシル、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘプチルメチル、シクロデシルメチル、2-シクロプロピルエチル、2-シクロブチルエチル、2-シクロペンチルエチル、2-シクロヘキシルエチル、2-シクロヘプチルエチル、3-シクロプロピルプロピル、3-シクロブチルプロピル、3-シクロペンチルプロピル、3-シクロペンチルプロピル、3-シクロヘキシルプロピル、3-シクロヘプチルプロピル、6-シクロプロピルヘキシル、6-シクロブチルヘキシル、6-シクロペンチルヘキシル、6-シクロヘキシルヘキシル、6-シクロヘプチルヘキシル、2-メチルシクロ

- プロピル、3-メチルシクロブチル、3-メチルシクロペンチル、4-メチルシクロヘキシル、4-メチルシクロヘプチル、5-メチルシクロオクチル、5-メチルシクロノニル、2-メチルシクロプロピルメチル、3-メチルシクロブチルメチル、3-メチルシクロペンチルメチル、4-メチルシクロヘキシルメチル、
- 5 4-メチルシクロヘプチルメチル、5-メチルシクロオクチルメチル、5-メチルシクロノニルメチル、フェニル、p-フルオロフェニル、p-ニトロフェニル、p-メトキシフェニル、 α -ナフチル、 β -ナフチル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、 α -フリル、 β -フリル、 α -チエニル、 β -チエニル等を挙げることができ、好ましくはメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、
- 10 ヘキシル、イソプロピル、イソブチル、tert-ブチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、1-メチルペンチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペンチル、1-メチルヘキシル、2-メチルヘキシル、3-メチルヘキシル、4-メチルヘキシル、5-メチルヘキシル、1-メチルヘプチル、2-メチルヘプチル、3-メチルヘプチル、4-メチルヘ
- 15 ブチル、5-メチルヘプチル、6-メチルヘプチル、1, 1-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、1, 1-ジメチルペンチル、2, 2-ジメチルペンチル、3, 3-ジメチルペンチル、4, 4-ジメチルペンチル、1, 1-ジメチルヘキシル、2, 2-ジメチルヘキシル、3, 3-ジメチルヘキシル、4, 4-ジメチルヘキシル、5, 5-ジメチルヘキシル、シクロプロ
- 20 ピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロドデシル、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、2-メチルシクロプロピル、3-メチルシクロブチル、3-メチルシクロペンチル、4-メチルシクロヘキシル、4-メチルシクロヘプチル、5-メチルシクロオクチル、5-
- 25 メチルシクロノニル、2-メチルシクロプロピルメチル、3-メチルシクロブチルメチル、3-メチルシクロペンチルメチル、フェニル、p-フルオロフェニル、p-ニトロフェニル、p-メトキシフェニルであり、より好ましくはメチル、エチル、プロピル、ブチル、イソプロピル、イソブチル、tert-ブチル、1-

メチルブチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、1-メチルペンチル、2-
メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペンチル、1, 1-ジメチ
ルブチル、2, 2-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、シクロプロピル、
シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオク
5 チル、シクロノニル、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペン
チルメチル、シクロヘキシルメチル、2-メチルシクロプロピル、3-メチルシ
クロブチル、3-メチルシクロペンチル、4-メチルシクロヘキシル、4-メチ
ルシクロヘプチル、5-メチルシクロオクチル、2-メチルシクロプロピルメチ
ル、3-メチルシクロブチルメチル、3-メチルシクロペンチルメチル、フェニ
10 ルであり、さらに好ましくはシクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、
フェニルである。

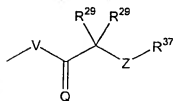
R^{3e}の具体例としては、水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブ
ロピル、イソブチル、tert-ブチル等を挙げることができ、好ましくは水素、
メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチルであり、より好ましくは水素、
15 メチル、エチルであり、さらに好ましくは水素、メチルである。

Gの具体例としては、水素、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、トリフルオロメチ
ル、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソプロピル、イソブチル、tert
20 -ブチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、1-メ
チルペンチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペンチル、
1, 1-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル等
を挙げることができ、好ましくは水素、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、トリフル
オロメチル、メチル、エチル、プロピル、ブチルであり、より好ましくは水素、
フッ素、メチル、エチル、プロピル、ブチルであり、さらに好ましくは水素もし
くはフッ素である。

Yの具体例としては、水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソプロピ
ル、イソブチル、tert-ブチル、フッ素、塩素、臭素、ホルミル、メトキ
シ、ニトロを挙げることができ、好ましくは水素、メチル、フッ素、塩素、臭素、
25 ホルミルであり、より好ましくは水素、メチル、フッ素であり、さらに好ましく

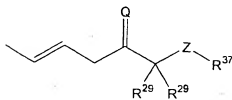
は水素である。

一般式(1)で表される5, 6, 7-トリノル-4, 8-インター-m-フェニレンPGI 2誘導体のうち、R¹、Y、E、Aが前記定義に同じであり、Bが



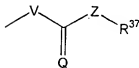
- 5 式中、V、Q、R²⁹、およびZは前記定義に同じであり、2つのR²⁹は同一でも異なってもよく、R³⁷は炭素数3～12のシクロアルキル、炭素数4～13のシクロアルキルアルキル、R³⁸の1～4個で置換された炭素数3～12の置換シクロアルキル（ここでR³⁸は、水素、または炭素数1～5のアルキル）、R³⁸の1～3個で置換された炭素数4～13の置換シクロアルキルアルキル
- 10 ル（ここで、R³⁸は前記定義に同じ）、フェニル、置換フェニル（ここで置換基は、前記の置換フェニルの定義における置換基に同じ）、 α -ナフチル、 β -ナフチル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、 α -フリル、 β -フリル、 α -チエニル、または β -チエニルであり、

(ii)



- 15 式中、Q、R²⁹、ZおよびR³⁷は前記定義に同じであり、2つのR²⁹は同一でも異なってもよく、または

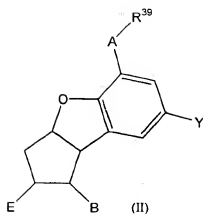
(iii)



式中、V、Q、Z、およびR³⁷は前記定義に同じ、である化合物が好ましい。

中でも下記的一般式(11)

35



[式中、 R^{39} は、

(i)



ここで R^{40} は、水素、炭素数1～4の直鎖アルキル、またはトリフルオロメチルであり、2つの R^{40} は同一でも異なってもよく、

5 (ii) $-\text{COOR}^{41}$

ここで R^{41} は、水素、薬理的に受け入れられる陽イオン、または炭素数1～12の直鎖アルキルであり、

(iii)



ここで R^{42} は、水素、炭素数1～4の直鎖アルキル、または、トリフルオロメチルであり、2つの R^{42} は同一でも異なってもよく、 R^{43} は水素、炭素数1～4の直鎖アルキル、フェニル、または $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{44}$ であり、 R^{44} は、炭素数1～4の直鎖アルキルを表し、

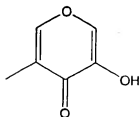
(iv) $-\text{CH}_2-\text{R}^{45}$

ここで R^{45} は、

15 (1)

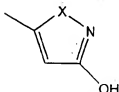


(2)



または、

(3)



ここでXは前記定義に同じであり、

5 (v) $-C(R^{46})_3$

ここで R^{46} は、水素、フッ素、シアノ、または炭素数1～4のアルキルを表し、
全ての R^{46} は同一でも異なってもよく、

(vi)



ここで R^{47} は水素、炭素数1～4のアルキル、または薬理学的に受け入れられ

10 る陽イオンを表し、2つの R^{47} は同一でも異なってもよく、または、

(vii) $-N(R^{48})_2$

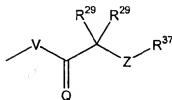
ここで R^{48} は水素、 $-C(=O)-R^{49}$ 、または $-SO_2-R^{49}$ であり、 R^{49}
 15 は炭素数1～4の直鎖アルキル、またはフェニルであり、2つの R^{48} は同一でも
 異なってもよく（ただし、一方の R^{48} が $-SO_2-R^{49}$ を表す場合は、他
 方の R^{48} は $-SO_2-R^{49}$ ではないものとする）、

37

Yは水素、フッ素、塩素、または臭素であり、

Bは

(i)



式中、Vは

5 (1) $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、

(2) $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、

または

(3) $-\text{CH}=\text{CH}-$

であり、Qは

10 (1) $=\text{O}$ 、

(2)

$-\text{R}^{50}$

$-\text{OR}^{33}$

または

(3)

$-\text{R}^{50}$

$-\text{R}^{50}$

であり、 R^{50} は水素、炭素数1~4の直鎖アルキル、炭素数3もしくは4の分

15 岐アルキル、またはトリフルオロメチルであり、 R^{33} は前記定義に同じであり、

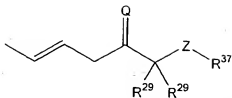
2つの R^{50} は同一でも異なってもよく、

R^{29} は前記定義に同じであり、2つの R^{29} は同一でも異なってもよく、Z

および R^{37} は前記定義に同じ、

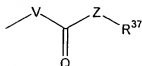
(ii)

38



式中、Q、 R^{29} 、Z、および R^{37} は前記定義に同じであり、2つの R^{29} は同一でも異なってもよく、または

(iii)



式中、V、Q、Z、および R^{37} は前記定義に同じであり、

5 Eは前記定義に同じであり、

Aは

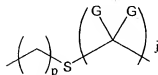
(i)



ここで、mは0~3の整数を示し、Gは水素、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、トリフルオロメチル、または炭素数1~4の直鎖アルキルを表し、全てのGは同一

10 でも異なってもよく、

(ii)



ここで、jは1もしくは2の整数を示し、pは前記定義に同じであり、Gは前記定義に同じであり、全てのGは同一でも異なってもよく、

(iii) $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$

15 (iv) $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$

(v) $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ (vi) $-\text{O}-\text{CH}_2-$

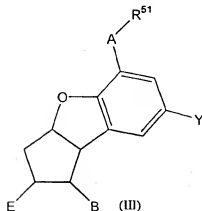
(vii) $-C \equiv C-$ 、

または

(viii) $-C=C-$ (トランス)

を表す] で表される化合物が好ましい。

5 より好ましくは、下記の一般式 (III)

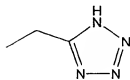


[式中、 R^{51} は、

(i) $-COOR^{52}$

ここで R^{52} は、水素、薬理的に受け入れられる陽イオン、またはメチルであり、または

10 (ii)



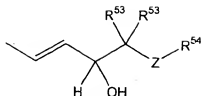
であり、

Yは水素、またはフッ素であり、

Bは

(i)

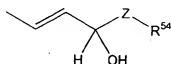
40



式中、 R^{53} は水素、フッ素、または炭素数1～4のアルキルであり、2つの R^{53} は同一でも異なってもよく、Zは前記定義に同じであり、 R^{54} は炭素数5～7のシクロアルキル、フェニル、または置換フェニル（ここで置換基は、前記の置換フェニルの定義における置換基と同じ）であり、または、

5

(ii)



式中、Z、および R^{54} は前記定義に同じであり、

Eは水素、または-OHであり、

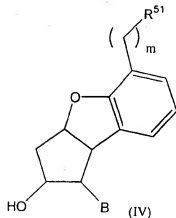
Aは



ここで、mは0～2の整数を示し、Gは水素、またはフッ素を表し、全てのGは

10 同一でも異なってもよい]で表される化合物である。

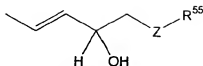
さらに好ましくは、下記の一般式(IV)



[式中、 R^{51} は前記定義に同じであり、

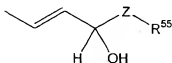
Bは

(i)

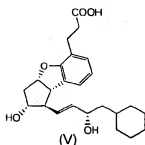


式中、Zは前記定義に同じであり、 R^{55} は炭素数5～7のシクロアルキル、またはフェニルであり、または

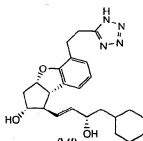
5 (ii)



式中、Z、および R^{55} は前記定義に同じであり、mは0～2の整数を表す]で表される化合物であり、特に下記式(V)または(VI)



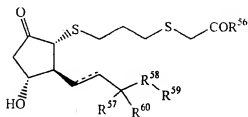
(V)



(VI)

で表される化合物が好ましい。

また、本発明のプロスタグランジンEP4受容体作用薬として、3,7-ジテアプロスタン酸誘導体やアゾール誘導体が挙げられ、具体的には下記の、一般式(VII)：



(VII)

[式中、 R^{56} は、

ヒドロキシ、炭素数1～6のアルキルオキシまたは $NR^{61}R^{62}$

(式中、 R^{61} 、 R^{62} は独立して水素または炭素数1～6のアルキルを表わす。)

であり、

R^{57} は、水素またはヒドロキシであり、

R^{58} は、単結合または炭素数1～6のアルキレンであり、

5 R^{59} は、

(1) 炭素数1～8のアルキル、炭素数2～8のアルケニルまたは炭素数2～8のアルキニル

(2) 1～3個の炭素数1～6のアルキルオキシまたはハロゲンで置換されている炭素数1～8のアルキル、炭素数2～8のアルケニルまたは炭素数2～8のアルキニル

(3) フェニルまたは炭素数3～7のシクロアルキルで置換されている炭素数1～8のアルキル、炭素数2～8のアルケニルまたは炭素数2～8のアルキニル

(4) フェニル、フェニルオキシ、炭素数3～7のシクロアルキルまたは炭素数3～7のシクロアルキルオキシ

15 (5) フリル、フリルオキシ、チエニル、チエニルオキシ、ナフチル、ナフチルオキシ、フタラニルまたはフタラニルオキシ

(6) 1～3個の以下の基で置換されているフェニル、フェニルオキシ、炭素数3～7のシクロアルキルまたは炭素数3～7のシクロアルキルオキシ：

炭素数1～6のアルキル、炭素数2～6のアルケニル、炭素数2～6のアルキニル、炭素数1～6のアルキルオキシ、炭素数1～6のアルキルオキシで置換されている炭素数1～6のアルキル、炭素数1～6のアルキルオキシで置換されている炭素数1～6のアルキルオキシ、炭素数2～6のアルケニルオキシで置換されている炭素数1～6のアルキル、1～3個のヒドロキシで置換されている炭素数1～6のアルキル、1～3個のハロゲンで置換されている炭素数1～6のアルキル、炭素数1～6のアルキルチオ、炭素数1～6のアルキルチオで置換されている炭素数1～6のアルキル、炭素数1～6のアルキルチオで置換されている炭素数1～6のアルキルオキシ、炭素数2～6のアルケニルチオで置換されている炭素数1～6のアルキル、炭素数1～6のアルキルスルフォニル、ハロゲン、トリ

- ハロメチル、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、炭素数3～7のシクロアルキル、炭素数3～7のシクロアルキルオキシ、炭素数3～7のシクロアルキルで置換されている炭素数1～6のアルキル、炭素数3～7のシクロアルキルオキシで置換されている炭素数1～6のアルキル、フェニル、フェニルオキシ、フェニルで置換されている炭素数1～6のアルキル、フェニルで置換されている炭素数2～6のアルケニル、フェニルで置換されている炭素数2～6のアルキニル、フェニルオキシで置換されている炭素数1～6のアルキル、フェニルオキシで置換されている炭素数2～6のアルケニル、フェニルオキシで置換されている炭素数2～6のアルキニル、フリル、フリルオキシ、フリルで置換されている炭素数1～6のアルキル、フリルオキシで置換されている炭素数1～6のアルキル、チエニル、チエニルオキシ、チエニルで置換されている炭素数1～6のアルキルまたはチエニルオキシで置換されている炭素数1～6のアルキル（上記のフェニル、フリル、チエニル、シクロアルキルは、1～3個の炭素数1～6のアルキル、炭素数1～6のアルキルオキシ、炭素数1～6のアルキルオキシで置換されている炭素数1～6のアルキル、ニトロ、ハロゲン、トリハロメチル、アミノ、ヒドロキシで置換されていてもよい。）；または、
- （7）1～3個の以下の基で置換されているフリル、フリルオキシ、チエニル、チエニルオキシ、ナフチル、ナフチルオキシ、フタラニルまたはフタラニルオキシ：
- 炭素数1～6のアルキル、炭素数2～6のアルケニル、炭素数2～6のアルキニル、炭素数1～6のアルキルオキシ、炭素数1～6のアルキルオキシで置換されている炭素数1～6のアルキル、炭素数1～6のアルキルオキシで置換されている炭素数1～6のアルキルオキシ、炭素数2～6のアルケニルオキシで置換されている炭素数1～6のアルキル、1～3個のヒドロキシで置換されている炭素数1～6のアルキル、1～3個のハロゲンで置換されている炭素数1～6のアルキル、炭素数1～6のアルキルチオ、炭素数1～6のアルキルチオで置換されている炭素数1～6のアルキル、炭素数1～6のアルキルチオで置換されている炭素数1～6のアルキルオキシ、炭素数2～6のアルケニルチオで置換されている炭

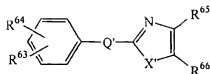
- 素数 1～6 のアルキル、炭素数 1～6 のアルキルスルフォニル、ハロゲン、トリハロメチル、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、炭素数 3～7 のシクロアルキル、炭素数 3～7 のシクロアルキルオキシ、炭素数 3～7 のシクロアルキルで置換されている炭素数 1～6 のアルキル、炭素数 3～7 のシクロアルキルオキシ
- 5 で置換されている炭素数 1～6 のアルキル、フェニル、フェニルオキシ、フェニルで置換されている炭素数 1～6 のアルキル、フェニルで置換されている炭素数 2～6 のアルケニル、フェニルで置換されている炭素数 2～6 のアルキニル、フェニルオキシで置換されている炭素数 1～6 のアルキル、フェニルオキシで置換されている炭素数 2～6 のアルケニル、フェニルオキシで置換されている炭素数
- 10 2～6 のアルキニル、フリル、フリルオキシ、フリルで置換されている炭素数 1～6 のアルキル、フリルオキシで置換されている炭素数 1～6 のアルキル、チエニル、チエニルオキシ、チエニルで置換されている炭素数 1～6 のアルキルまたはチエニルオキシで置換されている炭素数 1～6 のアルキル（上記のフェニル、フリル、チエニル、シクロアルキルは、1～3 個の炭素数 1～6 のアルキル、炭素数 1～6 のアルキルオキシ、炭素数 1～6 のアルキルオキシで置換されている炭素数 1～6 のアルキル、ニトロ、ハロゲン、トリハロメチル、アミノ、ヒドロキシで置換されていてもよい。）；であり、

R⁶⁰ は、水素または炭素数 1～6 のアルキルであり、

記号

- 20 は二重結合または単結合であることを表わす。ただし、R⁵⁷ が水素であるとき、R⁵⁸ が表わす炭素数 1～6 のアルキレンは 1 個のヒドロキシで置換されていてもよい。] で表される 3, 7-ジチアプロスタン酸誘導体、その平衡化合物である 8-エピ体との混合物、薬理学的に許容されるその塩またはそのシクロデキストリン包接化合物や、
- 25 下記的一般式 (VIII)

45



(VIII)

[式中、 R^{63} は、

(1) ヒドロキシ、保護されたカルボキシまたはカルボキシで置換された炭素数
1～6のアルキル

(2) カルボキシ

5 (3) 保護されたカルボキシ

(4) カルバモイル

(5) 複素環

(6) シアノ

(7) 炭素数1～6のハロアルキルスルフォニルオキシ

10 (8) ヒドロキシまたはカルバモイルで置換された炭素数1～6のアルキルオキシ

(9) カルボキシ、保護されたカルボキシ、カルバモイルまたは複素環で置換されたアリール

15 (10) 保護されたカルボキシまたは炭素数1～6アルキルスルフォニルで置換されていてもよいアミノであり、

R^{64} は、水素または炭素数1～6のアルキルであり、

R^{65} は、ハロゲンで置換されていてもよいアリールであり、

R^{66} は、ハロゲンで置換されていてもよいアリールであり、

Q' は、



20 (ここで、 $-R^{67}-$ は単結合または炭素数1～6のアルキレンを表わし、



は、炭素数5～9のシクロアルケン、炭素数3～9のシクロアルカン、炭素数6

～9のビシクロアルケンまたは炭素数5～9のビシクロアルカンを表わし、
 -R⁶⁹-は単結合または炭素数1～6のアルキレンを表わす。)を表わし、
 X'はO、NHまたはSを表わす。]で表わされるアゾール誘導体または薬理学的に許容されるその塩が挙げられる。

- 5 ここで、複素環とは、少なくとも1つのヘテロ原子が窒素、硫黄または酸素から選ばれる飽和または不飽和の単環または多環からなる基を表わし、保護されたカルボキシとは、(1)炭素数1～6のアルキルエステル、(2)炭素数2～6のアルケニルエステル、(3)炭素数2～6のアルキニルエステル、(4)炭素数1～6のアルキル、炭素数1～6のアルキルオキシ、フェニル、ニトロまたは
- 10 ハロゲンで置換されていてもよいアリールアルキルエステル、または(5)炭素数1～6のアルキル、炭素数1～6のアルキルオキシ、フェニル、ニトロまたはハロゲンで置換されていてもよいアリールエステルを表わし、アリールとは、炭素数1～6のアルキルで置換されていてもよいフェニルまたはナフチルを表わす。

- 15 本発明のプロスタグランジンEP4受容体作用性を有する化合物、またはその塩のうち、分子内に不斉炭素有する場合には、各種の光学異性体が存在し、さらに、少なくとも2個の不斉炭素有する場合には、各種のジアステレオマーが存在する。本発明はそれらの光学異性体、および個々の異性体をも包含する。また、本発明は立体異性体をも包含する。

- 20 本発明のプロスタグランジンEP4受容体作用性を有する化合物、またはその塩自体は公知であり、先に示した特許公報、国際公開番号(WO)第8903387号及び国際公開番号(WO)第0024727号に記載されている方法により、各々製造することができる。

- 25 ここで、薬理的に受け入れられる塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩、メチルアミン塩、ジメチルアミン塩、トリメチルアミン塩、メチルピペリジン塩、エタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、リジン塩等のアミン塩、アンモニウム塩、または塩基性アミノ酸塩、あるいは、塩酸塩、硫酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩等の有機カルボン酸塩、

またはp-トールエンシルホン酸塩等の有機シルホン酸塩等が挙げられる。しかし、本発明はこれらに限定されるものではない。

本発明の育毛あるいは発毛調節剤は、1種または数種のプロスタグランジンE P4受容体作用薬またはその塩をそのまま頭部に塗布することもできるが、薬剤の製剤化において通常使用されている賦形剤、安定化剤などを添加して投与することもできる。この様な添加剤としては、例えば、動物油、植物油、パラフィン、アラビアゴム、または澱粉、ラクトース、スクロース、ブドウ糖、デキストリン、マンニトール等の糖類、炭酸カルシウム、硫酸カルシウム等の無機酸塩、クエン酸ナトリウム、乳酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム等の有機酸塩、メチルセルロース、ゼラチン、ポリエチレングリコール、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等の水溶性ポリマー、エタノール、グリセリン、プロピレングリコール、ソルビトール等のアルコール、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル等の界面活性剤等が用いられる。しかし、本発明はこれらに限定されるものではない。

本発明の育毛あるいは発毛調節剤は、各種剤形により使用できるが、具体的には、液状、ゼリー状、乳状、エアゾル状、軟膏状などの通常用いられる剤形が挙げられる。例えば、育毛料、ヘアトニック、ヘアリキッド、ヘアローション、ヘアクリーム、ヘアジェル、ヘアフォーム、ヘアミスト、ヘアオイル、ヘアトリートメント、ムース、シャンプー、リンスとして用いることができる。また、皮下、静脈、局所等の注射剤として使用することもできる。さらに、経口投与のため、錠剤、粉末、顆粒、丸剤、カプセル剤等の剤形とすることも可能である。しかし、本発明はこれらに限定されるものではない。

本発明の育毛あるいは発毛調節剤は、以下の実施例で具体的に示すように、E P4受容体サブタイプに選択性が高く、週齢の異なる(17および8週齢)家兔の脱毛モデルにおいて、育毛あるいは発毛作用を示すことから、例えば、無毛症や多毛症、毛髪成長の異常としての脱毛症(男性型脱毛症や円形脱毛症など)な

どの治療あるいは処置に使用することができる。

本発明の育毛あるいは発毛調節剤の投与量は、症状、年齢、個人差、投与剤形等によっても異なるが、通常、成人一人あたり0.0001mg~1000mg、好ましくは0.001mg~100mgを一回または数回に分けて投与することができる。しかし、本発明はこれらに限定されるものではない。

5 本発明の育毛あるいは発毛調節剤は、本発明以外の育毛剤（血行促進剤、カリウムチャネルオープナー、男性ホルモン阻害剤、抗炎症剤、毛包賦活剤、抗酸化剤、角質溶解剤など）と同時または時間を置いて併用することができる。例えば、本発明の育毛あるいは発毛調節剤が併用可能である育毛剤としては、血行促進剤
10 として塩化カルプロニウム、セファランテン、ニコチン酸アミド等、カリウムチャネルオープナーとしてミノキシジル、ピナシジル等、塩化カルプロニウム男性ホルモン阻害剤としてフィナステリド等の5 α 還元酵素阻害剤、オイゲニルグルコシド、抗炎症剤としてグリチルリチン酸およびその誘導体、グリチルレチン酸
15 およびその誘導体、毛包賦活剤としてペンタデカン酸グリセリド、塩化カルプロニウム、プロシアニンB、抗酸化剤としてビタミンC、ビタミンEおよびこれらの誘導体等のビタミン剤、角質溶解剤としてアスピリン、その他女性ホルモンや副腎皮質ホルモン等のホルモン剤、タウリン等のアミノ酸類などが挙げられる。
20 本発明の育毛あるいは発毛調節剤は、ヒト以外の動物に対しても使用することができる。すなわち、ヒト以外の動物に投与して育毛あるいは発毛を調節させることができるため、ヒト以外の動物の脱毛や体毛異常の治療・処置に応用することができる。

実施例

以下、本発明をより詳細に説明するために実施例を示す。

実施例1

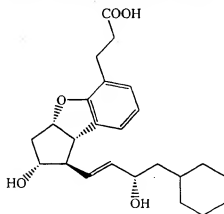
25 PGE₂ 受容体サブタイプ発現細胞を用いた受容体結合実験：

上記一般式（1）で示される化合物について、PGE₂ 受容体サブタイプ発現細胞を用いた実験により、EP4 受容体に対する選択的結合性を確認した。

方法は既報[Breyer, R. M. et al., J. Biol. Chem. 269, 6163-6169 (1994)]に準じて、

クローニングしたヒトPGE₂受容体サブタイプ(EP3、EP4)をCOS-7細胞に一過性に発現させた。また、EP2はCHO細胞に安定に発現させた。これらの細胞を膜標本として調製した。調製した膜画分(10μg/tube)は、³H-PGE₂を含む反応液と30°Cで1時間インキュベートした。反応を氷冷バッファー(10mM MES (pH6.0)、10mM MgCl₂、1mM EDTA)で停止し、減圧下、吸引濾過して結合した³H-PGE₂をガラスフィルター(GF/C)にトラップし、放射活性を液体シンチレーターで測定した。

K_d値は、常法に従ってScatchard plotから求めた。非特異的結合は、過剰量(5μM)の非標識PGE₂の存在下での結合として求めた。化合物1による³H-PGE₂結合阻害作用の測定は³H-PGE₂(5nM)および下記式(V)で示される化合物1を各種濃度で添加して行った。



(V)

なお、化合物1は、日本特許第1933167号の実施例17に従って製造した。

化合物1の解離定数K_i(nM)は次式により求めた。

$$K_i = IC_{50} / (1 + ([C] / K_d))$$

その結果、EP4に対する化合物1の解離定数K_iは、19nMであった。このように、化合物1は、EP4受容体サブタイプに対する選択性が高く、他の受容体サブタイプに対する結合性が弱いので、投与した場合に副作用が少ないと考

50

えられる。

実施例 2

育毛あるいは発毛作用：

実施例 1 で示したプロスタグランジン E P 4 受容体作用薬である化合物 1 について育毛あるいは発毛調節作用を検討するために家兎による発育毛試験を行った。試験は、あらかじめ背中を電気バリカンで除毛後にエバクリームを短時間塗布して除毛し、脱毛部を水で拭き取った家兎に、試験物質を背部皮下に除毛後 2 日目から 20 日間、1 日 1 回 0.25ml/kg (0.9% 塩化ナトリウム溶液に溶解) 投与して、発毛状態と毛の長さを測定した。

その結果、化合物 1 を投与後 15 日目から発毛が認められ、20 日目には 3/4 の家兎で発毛面積が 50% 以上になった。また、化合物 1 により新毛の長さが増加した。測定結果を表 1 に示す。以上の結果より、化合物 1 は優れた育毛あるいは発毛作用を持つことが明らかとなった。

表 1 化合物 1 の育毛あるいは発毛調節効果 (20 日目)

	発毛面積率		新毛の長さ
	(%)	50% 以上の割合	(mm)
対照群	10.0 ± 5.5	0 / 4	4.8 ± 0.4
化合物 1 投与群			
0.03mg/kg	15.8 ± 13.2	1 / 4	6.0 ± 0.6
0.1mg/kg	48.8 ± 13.6	3 / 4	7.3 ± 0.5*

数値は、平均値 ± 標準誤差を表す。*: $p < 0.05$ vs 対照群 (Dunnett の t-検定)。

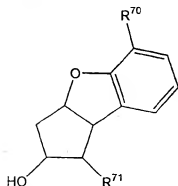
実施例 3

ウサギ伏在静脈を用いたマグヌス実験：

ウサギ伏在静脈を用いた E P 4 作動性の検討は Lydford らの方法 (S. J. Lydford et al., Br. J. Pharmacol. 117, 13-20 (1996)) を改良して行った。すなわち、ウサギ耳静脈にベントバルビタール (50 mg/kg) を投与して深麻酔させた後、頸動脈切断により脱血死させた。伏在静脈を注意深く、かつ速やかに摘出して、95% O₂ + 5% CO₂ 混合ガスを予め飽和させた Krebs 液 (NaCl 118.1 mM, KCl 5.31 mM, MgSO₄ 1.01 mM, CaCl₂ 3.52 mM, NaH₂PO₄ 1.09 mM, NaHCO₃ 25.0 mM, g/l

51















- ucose 9.99 mM, pH 7.4) 中に移した。摘出した伏在静脈は眼科バサミを用いて結合組織や脂肪組織を剥離し、約 4 mm 幅のリング標本を作製した。このリング標本を血管用フックに取り付けた後、95% O₂ + 5% CO₂ 混合ガスで通気し、37°C に保温した Krebs 液を満たしたマグヌス管中に懸架した。血管組織の等尺性張力はアイソメトリックトランスデューサーを介してレコーダ上に記録した。血管組織には 1.0 g の基礎張力を加え、ベースラインが一定になるまで、約 30 分安定化させた。ベースラインが安定したところで、40 mM KCl で収縮させ、この収縮が安定するまで、収縮と洗浄を繰り返した。KCl 収縮安定後、トロンボキサン拮抗薬である S-145 (1000 nM) を前処置してから化合物 1~7 の累積投与実験を行った。具体的には、まず陽性対照薬である PGE₂ に対する反応性を調べ、洗浄の後、化合物の作用を検討した。薬物の効力の強さは、40 mM KCl の収縮高に対する被験薬の弛緩率が 50% となる濃度 (EC₅₀) で表した。EC₅₀ 値は、横軸に被験薬濃度の対数を縦軸に 40 mM KCl 収縮に対する弛緩率をそれぞれプロットし、その濃度反応曲線の直線部分から 50% 収縮高の見られる濃度として各実験ごと
- 10
- 15
- に算出した。



なお、化合物 2、6、7 は国際公開番号 (WO) 第 0024727 号、化合物 3 は日本特許第 2893812 号、化合物 4 は日本特許第 1933167 号、化合物 5 は日本特許第 1974492 号に従って製造した。

- 20
- その結果を表 2 に示した。このように、化合物 1~7 は、EP4 受容体サブタイプに対する選択性が高く、他の受容体サブタイプに対する結合性が弱いので、投与した場合に副作用が少ないと考えられる。

表2 化合物のウサギ伏在静脈弛緩反応におけるEP4受容体作動性

化合物	R ⁷⁰	R ⁷¹	EC ₅₀ (nM)
1			6
2			3
3			6
4			7
5			26
6			33
7			2

実施例4

育毛あるいは発毛作用：

- 5 実施例3で示したプロスタグランジンEP4受容体作動薬である化合物2について育毛あるいは発毛調節作用を検討するために週令の若い家兎（ニューゼーランド白種、雄、8週令、北山ラベス）による発毛試験を行った。試験は、あらかじめ背中を除毛後にエバクリームを短時間塗布して除毛し、脱毛部を水で拭き取った家兎に、試験物質を背部皮下に除毛後2日目から7日間、1日1回0.25ml/kg投与して、毛の長さを測定した。

その結果、化合物2により新毛の長さが増加した。測定結果を表2に示す。
以上の結果より、化合物2は優れた育毛あるいは発毛作用を持つことが明らかと

なった。

表3 化合物2の育毛あるいは発毛調節効果（7日目）

	新毛の長さ (mm)
対照群	9.2±0.3
化合物2投与群 0.03mg/kg	11.7±0.5*

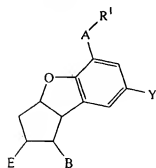
数値は、平均値±標準誤差（N=4）を表す。*: p<0.05 vs 対照群（Student
のt-検定）。

産業上の利用可能性

本発明の育毛あるいは発毛調節剤は、優れた育毛あるいは発毛調節活性を有し、副作用が少ないので、無毛症や多毛症、毛髪成長の異常としての脱毛症（男性型脱毛症や円形脱毛症など）などの治療・処置に有用である。

請求の範囲

1. プロスタグランジンEP4受容体作用薬を有効成分として含有する育毛あるいは発毛調節剤。
2. 前記プロスタグランジンEP4受容体作用薬が下記の一般式(1)



(1)

5 【式中、

R¹は、

(i)



ここでR²は、水素、炭素数1～4の直鎖アルキル、炭素数3もしくは4の分岐アルキル、トリフルオロメチル、 $-C(=O)-R^4$ 、または $-C(=O)-O-R^4$ であり、R⁴は、炭素数1～12の直鎖アルキル、炭素数3～14の分岐アルキル、炭素数3～12のシクロアルキル、炭素数7～12のアラルキル、フェニル、または置換フェニル（ここで置換基は、少なくとも1個のフッ素、塩素、臭素、ヨウ素、トリフルオロメチル、炭素数1～4のアルキル、ニトロ、シアノ、メトキシ、フェニル、フェノキシ、p-アセトアミドベンズアミド、 $-CH=N-NH-C(=O)-NH_2$ 、 $-NH-C(=O)-Ph$ 、 $-NH-C(=O)-CH_3$ 、または $-NH-C(=O)-NH_2$ であるもの）であり、2つのR²は同一でも異なってもよく、R³は水素、炭素数1～4のアルキル、炭素数1～12のアシル、炭素数7～16のアロイル、炭素数7～16のアラルキル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、1-エトキシエチル、アリル、t

tert-ブチル、またはtert-ブチルジメチルシリルであり、

(ii) $-COOR^5$

ここで R^5 は、

(1) 水素、または薬理学的に受け入れられる陽イオン、

5 (2) 炭素数1~12の直鎖アルキル、または炭素数3~14の分岐アルキル、

(3) $-Z-R^6$

ここでZは原子価結合、または C_1H_2 で表される直鎖、または分岐アルキレンであり、tは1~6の整数を示し、 R^6 は炭素数3~12のシクロアルキル、または R^7 の1~4個で置換された炭素数3~12の置換シクロアルキルであり、

10 R^7 は水素、または炭素数1~5のアルキルであり、

(4) $-(CH_2CH_2O)_nCH_3$

ここでnは、1~5の整数を示し、

(5) $-Z-Ar$

ここで、Zは前記定義に同じ、Arはフェニル、 α -ナフチル、 β -ナフチル、
15 2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、 α -フリル、 β -フリル、 α -チエニル、 β -チエニル、または置換フェニル（ここで置換基は、前記置換フェニルの定義における置換基に同じ）であり、

(6) $-C_1H_{2t}COOR^8$

ここで、tは前記定義に同じ、 R^8 は水素、または炭素数1~5のアルキルであり、
20

(7) $-C_1H_{2t}N(R^9)_2$

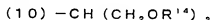
ここで、tは前記定義に同じ、 R^9 は水素、または炭素数1~5のアルキルであり、2つの R^9 は同一でも異なっていてもよく、

(8) $-CH(R^{10})-C(=O)-R^{11}$

ここで R^{10} は、水素、またはベンゾイル、 R^{11} はフェニル、p-ブロモフェニル、p-クロロフェニル、p-ビフェニル、p-ニトロフェニル、p-ベンズアミドフェニル、または2-ナフチルであり、

(9) $-C_6H_{2z}-W-R^{12}$

ここで、 p は1～5の整数を示し、 W は $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{C}(\text{R}^{13})-$ 、または $-\text{C}\equiv\text{C}-$ であり、 R^{13} は炭素数1～30の直鎖アルキル、炭素数3～30の分岐アルキル、または炭素数7～30のアラルキルであり、 R^{12} は水素、炭素数1～30の直鎖アルキル、炭素数3～30の分岐アルキル、または炭素数7～30のアラルキルであり、または

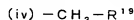


ここで R^{14} は、炭素数1～30のアルキル、または炭素数1～30のアシルであり、2つの R^{14} は同一でも異なってもよく、

(iii)



- 10 ここで R^{15} は、水素、炭素数1～4の直鎖アルキル、炭素数3もしくは4の分岐アルキル、トリフルオロメチル、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{17}$ 、または $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{R}^{17}$ であり、 R^{17} は炭素数1～12の直鎖アルキル、炭素数3～14の分岐アルキル、炭素数3～12のシクロアルキル、炭素数7～12のアラルキル、フェニル、または置換フェニル（ここで置換基は、前記置換フェニルの定義における置換基に同じ）であり、2つの R^{15} は同一でも異なってもよく、 R^{16} は水素、炭素数1～12の直鎖アルキル、炭素数3～14の分岐アルキル、フェニル、置換フェニル（ここで置換基は、前記置換フェニルの定義における置換基に同じ）、または $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{18}$ であり、 R^{18} は、炭素数1～12の直鎖アルキル、炭素数3～14の分岐アルキル、炭素数3～12のシクロアルキル、炭素数7～12のアラルキル、フェニル、または置換フェニル（ここで置換基は、前記置換フェニルの定義における置換基に同じ）を表し、



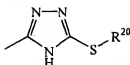
ここで R^{19} は、

(1)

57



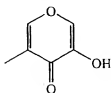
(2)



ここで R^{20} は、水素、炭素数1～12の直鎖アルキル、炭素数3～14の分岐アルキル、フェニル、置換フェニル（ここで置換基は、前記置換フェニルの定義における置換基に同じ）、または $-C(=O)-R^{21}$ を表し、 R^{21} は、炭素数

5 1～12の直鎖アルキル、炭素数3～14の分岐アルキル、炭素数3～12のシクロアルキル、炭素数7～12のアラルキル、フェニル、または置換フェニル（ここで置換基は、前記置換フェニルの定義における置換基に同じ）、

(3)



(4)



10

(5)



ここでXは、 $-O-$ 、または $-S-$ を表し、または

(6) アジド

であり、

(v) $-C(R^{22})_3$

15

ここで R^{22} は、水素、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、または炭素数1

～4のアルキルを表し、全ての R^{22} は同一でも異なってもよく、

(vi)



ここで R^{23} は、水素、炭素数1～4のアルキル、フェニル、置換フェニル（ここで置換基は、前記置換フェニルの定義における置換基に同じ）、 $-\text{CH}_2-\text{O}$
 R^{24} （ここで R^{24} は、炭素数1～12の直鎖アルキル、炭素数3～14の分岐
 アルキル、炭素数3～12のシクロアルキル、炭素数7～12のアラルキル、フ
 ェニル、または置換フェニル（ここで置換基は、前記置換フェニルの定義にお
 ける置換基に同じ））、または薬理学的に受け入れられる陽イオンを表し、2つの
 R^{23} は同一でも異なってもよく、

10 (vii) $-\text{N}(R^{25})_2$

ここで R^{25} は、水素、炭素数1～12の直鎖アルキル、炭素数3～14の分岐
 アルキル、炭素数3～12のシクロアルキル、炭素数4～13のシクロアルキル
 アルキル、炭素数7～12のアラルキル、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{26}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})$
 $-\text{O}-\text{R}^{26}$ 、 $-\text{SO}_2-\text{R}^{26}$ 、フェニル、または置換フェニル（ここで置換基は、
 15 前記置換フェニルの定義における置換基に同じ）であり、 R^{26} は炭素数1～1
 2の直鎖アルキル、炭素数3～14の分岐アルキル、炭素数3～12のシクロア
 ルキル、炭素数7～12のアラルキル、フェニル、または置換フェニル（ここで
 置換基は、前記置換フェニルの定義における置換基に同じ）であり、2つの R^{25}
 R^{25} は同一でも異なってもよく（ただし、一方の R^{25} が $-\text{SO}_2-\text{R}^{26}$ を表す
 20 場合は、他方の R^{25} は $-\text{SO}_2-\text{R}^{26}$ ではないものとする）、

(viii) $-(\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2)_k-\text{H}$

ここでkは、1または2の整数を示し、または、

(ix) $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(R^{27})_2$

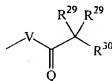
ここで R^{27} は、水素、炭素数1～12のアルキル、炭素数3～12のシクロア
 25 ルキル、フェニル、置換フェニル（ここで置換基は、前記置換フェニルの定義に
 おける置換基に同じ）、炭素数4～13のシクロアルキルアルキル、炭素数7～

- 12のアラルキル、シアノ、または $-\text{SO}_2-\text{R}^{2*}$ であり、 R^{2*} は炭素数1～12のアラルキル、炭素数3～12のシクロアラルキル、フェニル、置換フェニル（ここで置換基は、前記置換フェニルの定義における置換基に同じ）、炭素数4～13のシクロアラルキルアラルキル、または炭素数7～12のアラルキルであり、2つの R^{27} は同一でも異なってもよく（ただし、一方の R^{27} が $-\text{SO}_2-\text{R}^{2*}$ を表す場合は、他方の R^{27} は $-\text{SO}_2-\text{R}^{2*}$ ではないものとする）；

Yは水素、炭素数1～4のアラルキル、フッ素、塩素、臭素、ホルミル、メトキシ、またはニトロであり；

Bは、

(i)



式中、Vは

- (1) $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、
 (2) $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、

または

- (3) $-\text{CH}=\text{C}(\text{R}^{31})-$

ここで R^{31} は、水素、炭素数1～5のアラルキル、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素であり、Qは

- (1) $=\text{O}$ 、

(2)



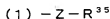
または

- (3)

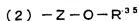
60



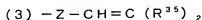
であり、 R^{32} は水素、炭素数1～4の直鎖アルキル、炭素数3もしくは4の分岐アルキル、トリフルオロメチル、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{34}$ 、または $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{R}^{34}$ であり、 R^{34} は炭素数1～12の直鎖アルキル、炭素数3～14の分岐アルキル、炭素数3～12のシクロアルキル、炭素数7～12のアラルキル、フェニル、または置換フェニル（ここで置換基は、前記置換フェニルの定義における置換基に同じ）、 R^{33} は水素、炭素数1～4のアルキル、炭素数1～12のアシル、炭素数7～16のアロイル、炭素数7～16のアラルキル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、1-エトキシエチル、アリル、tert-ブチル、またはtert-ブチルジメチルシリルであり、2つの R^{32} は同一でも異なってもよく、 R^{29} は水素、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアン、または炭素数1～4のアルキルであり、2つの R^{29} は同一でも異なってもよく、 R^{30} は、



ここで、Zは前記定義に同じ、 R^{35} は炭素数1～12の直鎖アルキル、炭素数3～14の分岐アルキル、炭素数3～12のシクロアルキル、炭素数4～13のシクロアルキルアルキル、 R^{36} の1～4個で置換された炭素数3～12の置換シクロアルキル（ここで R^{36} は、水素、または炭素数1～5のアルキル）、 R^{36} の1～3個で置換された炭素数4～13の置換シクロアルキルアルキル（ここで、 R^{36} は前記定義に同じ）、フェニル、置換フェニル（ここで置換基は、前記置換フェニルの定義における置換基に同じ）、 α -ナフチル、 β -ナフチル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、 α -フリル、 β -フリル、 α -チエニル、または β -チエニルであり、

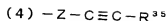


ここで、Zおよび R^{35} は前記定義に同じ、



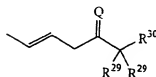
ここで、Zおよび R^{35} は前記定義に同じであり、2つの R^{35} は同一でも異なってもよく、または

61



ここで、Zおよび R^{35} は前記定義に同じであり、

(ii)



5 式中、Q、 R^{29} 、および R^{30} は前記定義に同じであり、2つの R^{29} は同一でも異なってもよく、または

(iii)



式中、V、Q、および R^{30} は前記定義に同じであり；

Eは水素、または $-OR^{32}$ を表し、 R^{32} は前記定義に同じであり；

10

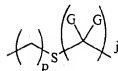
Aは、

(i)



ここで、mは0～5の整数を示し、Gは水素、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、トリフルオロメチル、炭素数1～4の直鎖アルキル、または炭素数3～6の分岐アルキルを表し、全てのGは同一でも異なってもよく、

(ii)



ここで、jは1～4の整数を示し、pは0もしくは1の整数を示し、Gは前記定義に同じであり、全てのGは同一でも異なってもよく、

(iii) $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$

(iv) $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$

(v) $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$

(vi) $-\text{O}-\text{CH}_2-$

5 (vii) $-\text{C}\equiv\text{C}-$

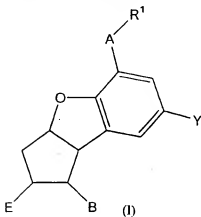
または

(viii) $-\text{C}=\text{C}-$ (トランス)

を表す] にて表される 5, 6, 7-トリノル-4, 8-インター-m-フェニレン PG I₂ 誘導体または薬理的に受け入れられるその塩である請求項 1 記載の育毛あるいは発毛調節剤。

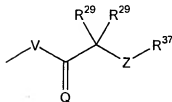
10

3. 前記 5, 6, 7-トリノル-4, 8-インター-m-フェニレン PG I₂ 誘導体が、下記的一般式 (I)



[式中、R¹、Y、E、Aは請求項 2 記載の定義に同じであり、Bは、

(i)

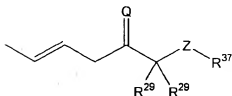


15

式中、V、Q、R²⁹、およびZは請求項 2 記載の定義に同じであり、2つのR²⁹は同一でも異なってもよく、R³⁷は炭素数 3~12 のシクロアルキル、炭素数 4~13 のシクロアルキルアルキル、R³⁸の 1~4 個で置換された炭素数

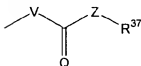
63

- 3～12の置換シクロアルキル（ここで R^{38} は、水素、または炭素数1～5のアルキル）、 R^{38} の1～3個で置換された炭素数4～13の置換シクロアルキルアルキル（ここで、 R^{38} は前記定義に同じ）、フェニル、置換フェニル（ここで置換基は、請求項2記載の置換フェニルの定義における置換基に同じ）、 α -ナフチル、 β -ナフチル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、 α -フリル、 β -フリル、 α -チエニル、または β -チエニルであり、
- (ii)



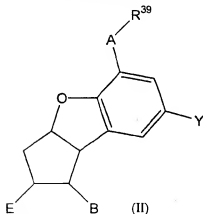
式中、Q、 R^{29} 、Zおよび R^{37} は前記定義に同じであり、2つの R^{29} は同一でも異なってもよく、または

- (iii)



式中、V、Q、Z、および R^{37} は前記定義に同じ]で表される請求項2記載の育毛あるいは発毛調節剤。

4. 前記5, 6, 7-トリノル-4, 8-インター-m-フェニレンPGI2誘導体が、下記的一般式(II)



- [式中、 R^{39} は、

64

(i)



ここで R^{40} は、水素、炭素数1～4の直鎖アルキル、またはトリフルオロメチルであり、2つの R^{40} は同一でも異なってもよく、

(ii) $-COOR^{41}$

- 5 ここで R^{41} は、水素、薬理的に受け入れられる陽イオン、または炭素数1～12の直鎖アルキルであり、

(iii)



ここで R^{42} は、水素、炭素数1～4の直鎖アルキル、または、トリフルオロメチルであり、2つの R^{42} は同一でも異なってもよく、 R^{43} は水素、炭素数1～4の直鎖アルキル、フェニル、または $-C(=O)-R^{44}$ であり、 R^{44} は、炭素数1～4の直鎖アルキルを表し、

10

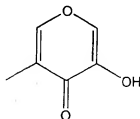
(iv) $-CH_2-R^{45}$ ここで R^{45} は、

(1)



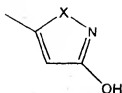
15

(2)



または、

(3)



ここでXは、請求項2記載の定義に同じであり、

(v) $-\text{C}(\text{R}^{46})_3$

ここで R^{46} は、水素、フッ素、シアノ、または炭素数1～4のアルキルを表し、

5 全ての R^{46} は同一でも異なってもよく、

(vi)



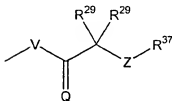
ここで R^{47} は、水素、炭素数1～4のアルキル、または薬理的に受け入れられる陽イオンを表し、2つの R^{47} は同一でも異なってもよく、または、

(vii) $-\text{N}(\text{R}^{48})_2$

10 ここで R^{48} は、水素、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{49}$ 、または $-\text{SO}_2-\text{R}^{49}$ 、であり、

R^{49} は、炭素数1～4の直鎖アルキル、またはフェニルであり、2つの R^{48} は同一でも異なってもよく（ただし、一方の R^{48} が $-\text{SO}_2-\text{R}^{49}$ を表す場合は、他方の R^{48} は $-\text{SO}_2-\text{R}^{49}$ ではないものとする）、Yは水素、フッ素、塩素、または臭素であり、Bは

15 (i)



式中、Vは

(1) $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、

(2) $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、

または

66

(3) $-\text{CH}=\text{CH}-$

であり、Qは

(1) $=\text{O}$ 、

(2)

 $-\text{R}^{50}$ $-\text{OR}^{33}$

5

または

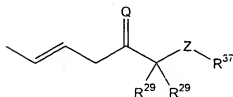
(3)

 $-\text{R}^{50}$ $-\text{R}^{50}$

であり、 R^{50} は水素、炭素数1~4の直鎖アルキル、炭素数3もしくは4の分岐アルキル、またはトリフルオロメチルであり、 R^{33} は請求項2記載の定義に同じであり、2つの R^{50} は同一でも異なってもよく、 R^{29} は請求項2記載の定義に同じであり、2つの R^{29} は同一でも異なってもよく、Zは請求項2記載の定義に同じであり、 R^{37} は請求項3記載の定義に同じ、

10

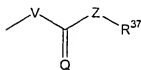
(ii)



式中、Q、 R^{29} 、Z、および R^{37} は前記定義に同じであり、2つの R^{29} は同一でも異なってもよく、または

15

(iii)



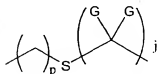
式中、V、Q、Z、および R^{37} は前記定義に同じであり、Eは請求項2記載の定義に同じであり、Aは

(i)



ここで、 m は0～3の整数を示し、 G は水素、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、トリフルオロメチル、または炭素数1～4の直鎖アルキルを表し、全ての G は同一でも異なってもよく、

(ii)



5 ここで、 j は1もしくは2の整数を示し、 p は請求項2記載の定義に同じであり、 G は前記定義に同じであり、全ての G は同一でも異なってもよく、

(iii) $\text{---CH=CH---CH}_2\text{---}$,

(iv) $\text{---CH}_2\text{---CH=CH---}$,

(v) $\text{---CH}_2\text{---O---CH}_2\text{---}$,

10 (vi) $\text{---O---CH}_2\text{---}$,

(vii) $\text{---C}\equiv\text{C---}$,

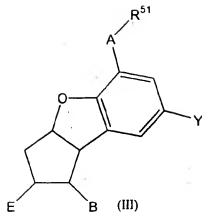
または

(viii) ---C=C--- (トランス)

を表す] で表される請求項3記載の育毛あるいは発毛調節剤。

15 5. 前記5, 6, 7-トリノル-4, 8-インター-m-フェニレンPG12誘導体が、下記的一般式(III)

68

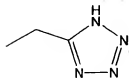


[式中、 R^{51} は、

(i) $-\text{COOR}^{52}$

ここで R^{52} は、水素、薬理学的に受け入れられる陽イオン、またはメチルであり、または

5 (ii)

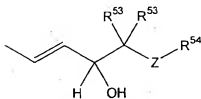


であり、

Yは水素、またはフッ素であり、

Bは

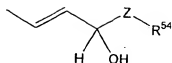
(i)



- 10 式中、 R^{53} は水素、フッ素、または炭素数1～4のアルキルであり、2つの R^{53} は同一でも異なっていてもよく、Zは請求項2記載の定義に同じであり、 R^{54} は炭素数5～7のシクロアルキル、フェニル、または置換フェニル（ここで置換基は、請求項2記載の置換フェニルの定義における置換基と同じ）であり、または、

69

(ii)



式中、Z、および R^{54} は前記定義に同じであり、

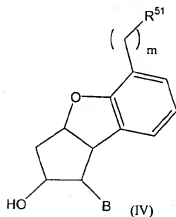
Eは水素、または-OHであり、

Aは



ここで、mは0～2の整数を示し、Gは水素、またはフッ素を表し、全てのGは同一でも異なってもよい] で表される請求項4記載の育毛あるいは発毛調節剤。

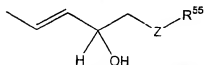
6. 前記5, 6, 7-トリノル-4, 8-インター-m-フェニレンPG12誘導体が、下記的一般式(IV)



[式中、 R^{51} は請求項5記載の定義に同じであり、

Bは

(i)



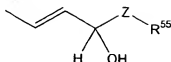
式中、Zは請求項2記載の定義に同じであり、 R^{55} は炭素数5～7のシクロアルキル、またはフェニルであり、または

5

10

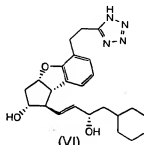
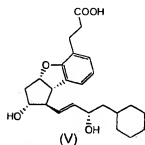
70

(ii)



式中、Z、および R^{55} は前記定義に同じであり、mは0~2の整数を表す]で表される請求項5記載の育毛あるいは発毛調節剤。

7. 前記5, 6, 7-トリノール-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂誘導体が、下記式(V)または(VI)



で表される請求項6記載の育毛あるいは発毛調節剤。

8. 育毛あるいは発毛促進剤である請求項1ないし7のいずれか1項に記載の育毛あるいは発毛調節剤。
9. プロスタグランジンEP4受容体作用薬の育毛あるいは発毛調節剤製造のための使用。
10. 前記プロスタグランジンEP4受容体作用薬が前記一般式(I) (一般式(I)中の各置換基の定義は請求項2記載の一般式(I)中の各置換基の定義と同じ)で表される5, 6, 7-トリノール-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂誘導体または薬理学的に受け入れられるその塩である請求項9記載の使用。
11. 前記5, 6, 7-トリノール-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂誘導体が、一般式(I) (一般式(I)中の各置換基の定義は請求項3記載の一般式(I)中の各置換基の定義と同じ)で表される5, 6, 7-トリノール-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂誘導体または薬理学的に受け入れられるその塩である請求項10記載の使用。
12. 前記5, 6, 7-トリノール-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂誘導体が、一般式(II) (一般式(II)中の各置換基の定義は請求項4記載の一般式

(II)中の各置換基の定義と同じ)で表される5, 6, 7-トリノル-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂誘導体または薬理的に受け入れられるその塩である請求項11記載の使用。

13. 前記5, 6, 7-トリノル-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂誘導体が、一般式(III)(一般式(III)中の各置換基の定義は請求項5記載の一般式(III)中の各置換基の定義と同じ)で表される5, 6, 7-トリノル-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂誘導体または薬理的に受け入れられるその塩である請求項12記載の使用。

14. 前記5, 6, 7-トリノル-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂誘導体が、一般式(IV)(一般式(IV)中の各置換基の定義は請求項6記載の一般式(IV)中の各置換基の定義と同じ)で表される5, 6, 7-トリノル-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂誘導体または薬理的に受け入れられるその塩である請求項13記載の使用。

15. 前記5, 6, 7-トリノル-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂誘導体が、上記式(V)又は(VI)で表される請求項14記載の使用。

16. 前記育毛あるいは発毛調節剤が育毛あるいは発毛促進剤である請求項9ないし15のいずれか1項に記載の使用。

17. 育毛あるいは発毛の調節に有効な量のプロスタグランジンEP4受容体作用薬をヒト又は動物に投与することを含む育毛あるいは発毛の調節方法。

18. 前記プロスタグランジンEP4受容体作用薬が前記一般式(I)(一般式(I)中の各置換基の定義は請求項2記載の一般式(I)中の各置換基の定義と同じ)で表される5, 6, 7-トリノル-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂誘導体または薬理的に受け入れられるその塩である請求項17記載の方法。

19. 前記5, 6, 7-トリノル-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂誘導体が、一般式(I)(一般式(I)中の各置換基の定義は請求項3記載の一般式(I)中の各置換基の定義と同じ)で表される5, 6, 7-トリノル-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂誘導体または薬理的に受け入れられるその塩である請求項18記載の方法。

20. 前記5, 6, 7-トリノル-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂誘導体が、一般式(II) (一般式(II)中の各置換基の定義は請求項4記載の一般式(II)中の各置換基の定義と同じ)で表される5, 6, 7-トリノル-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂誘導体または薬理学的に受け入れられるその塩である請求項19記載の方法。

21. 前記5, 6, 7-トリノル-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂誘導体が、一般式(III) (一般式(III)中の各置換基の定義は請求項5記載の一般式(III)中の各置換基の定義と同じ)で表される5, 6, 7-トリノル-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂誘導体または薬理学的に受け入れられるその塩である請求項20記載の方法。

22. 前記5, 6, 7-トリノル-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂誘導体が、一般式(IV) (一般式(IV)中の各置換基の定義は請求項6記載の一般式(IV)中の各置換基の定義と同じ)で表される5, 6, 7-トリノル-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂誘導体または薬理学的に受け入れられるその塩である請求項21記載の方法。

23. 前記5, 6, 7-トリノル-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂誘導体が、上記式(V)又は(VI)で表される請求項22記載の方法。

24. 育毛あるいは発毛促進方法である請求項17ないし23のいずれか1項に記載の方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/02756

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl.⁷ A61K 7/06, A61P 17/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl.⁷ A61K 7/06-7/155, 31/343

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP, 572014, A1 (Toray Industries, Inc.),	2, 10, 16
Y	01 December, 1993 (01.12.93), & JP, 5-331025, A & US 5508303 A	1, 3-9, 11-15
Y	Kiriyama, M. et al., "Ligand binding specificities of the eight types and subtypes of the mouse prostanoid receptors expressed in Chinese hamster ovary cells", Br. J. Pharmacol. (1997), Vol. 122, No. 2, pages 217 to 224, ISSN 0007-1188	1-16
PA	WO, 00/54808, A (Toray Industries, Inc.), 21 September, 2000 (21.09.00), & EP, 1080728, A1	1-16
A	JP, 10-287532, A (R Tec Ueno K.K.), 27 October, 1998 (27.10.98) (Family: none)	1-16
A	JP 61-218510 A (Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd.), 29 September, 1986 (29.09.86) (Family: none)	1-16

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.
 ☐ See patent family annex.

- * Special categories of cited documents:
- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
12 June, 2001 (12.06.01)Date of mailing of the international search report
26 June, 2001 (26.06.01)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/02756

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO, 96/03992, A1 (Loyola University of Chicago), 15 February, 1996 (15.02.96), & JP, 10-503522, A & US, 5578643, A & US, 5578640, A & US, 5605931, A	1-16

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/02756

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

- 1.
- ☒
- Claims Nos.: 17-24

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 17 to 24 involve methods for treatment of the human body by therapy and thus involve a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

- 2.
- ☐
- Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

- 3.
- ☐
- Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

- 1.
- ☐
- As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

- 2.
- ☐
- As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

- 3.
- ☐
- As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

- 4.
- ☐
- No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐

No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K 7/06, A61P 17/14

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K 7/06 - 7/155, 31/343

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で利用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	EP 572014 A1 (TORAY INDUSTRIES, INC.) 1.12.1993 (01.12.93) & JP 5-331025 A & US 5508303 A	2, 10, 16 1, 3-9, 11-15
Y	Kiriyama, M. et.al. Ligand binding specificities of the eight types and subtypes of the mouse prostanoid receptors expressed in Chinese hamster ovary cells. Br. J. Pharmacol. 1997, Vol.122, No.2, pages 217-224, ISSN 0007-1188	1-16
PA	WO 00/54808 A (東レ株式会社) 21.9月 2000 (21.09.00) & EP 1080728 A1	1-16

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技术水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

12.06.01

国際調査報告の発送日

26.06.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区森が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

大宅 郁治

4C 8829
印

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 10-287532 A (株式会社アールテック・ウエノ) 27.10月.1998 (27.10.98) (ファミリーなし)	1-16
A	JP 61-218510 A (第一製薬株式会社) 29.9月.1986 (29.09.86) (ファミリーなし)	1-16
A	WO 96/03992 A1 (LOYOLA UNIVERSITY OF CHICAGO) 15.February,1996 (15.02.96) & JP 10-503522 A & US 5578643 A & US 5578640 A & US 5605931 A	1-16

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 17乃至24 は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲17乃至24は、治療による人体の処置方法を含むものであるので、PCT17条(2)(a)(i)及びPCT規則39(iv)の規定により、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものを含んでいる。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

様式PCT/ISA/210 (第1ページの続表 (1)) (1998年7月)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)